

末梢リンパ中の濃度に及ぼすペニシリンの注射量に関する 実験的研究, 更に高分子 P.V.P. の Dépot 作用について

京都大学医学部外科学教室第2講座(指導: 青柳安誠教授)

富田病院外科医長(院長: 富田 精博士)

武 内 謙 三

〔原稿受付 昭和34年10月5日〕

EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT OF VARYING DOSES OF PENICILLIN AND THE SITE OF INJECTION ON ITS CONCENTRATION IN PERIPHERAL LYMPH AND THE DÉPOT-FUNCTION OF HIGH POLYMER (P. V. P.)

by

KENZO TAKEUCHI

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School

(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

From the Surgical Clinic of The Tomita Hospital

(President: KUWASI TOMITA, M. D.)

INTRODUCTION

Prof. FUNAOKA made a device for drawing peripheral lymph from the efferent vas of the popliteal lymphnode of the rabbit. Using this device, Dr. ISHIYAMA measured the penicillin (Pc) concentration in lymph and took it as that in blood. In order to clarify what amount of Pc would be the most effective and in what way it would be most effectively injected, I investigated the following points: the highest Pc concentration in blood and lymph; the time required for the level to be reached; the duration of its effectiveness; etc. With the same object in view, the amount of Pc excreted in to the urine was measured. In addition, the effect of high polymer P. V. P. on the same factors was investigated.

MATERIALS AND METHODS

A 20,000u/cc Pc G distilled water solution and the same volume of a high polymer P. V. P. solution were prepared. These solutions, 1000u, 2000u, 3000u, or 4000u per kg were injected into the M. gluteus or M. tibialis anterior of rabbits. The efferent vas of the popliteal lymphnode was exposed, separated and cut in order to draw samples of peripheral lymph. Blood samples were taken from the jugular or femoral vein and centrifuged. Using general agar culture and hay bacillus, the Pc concentration in both samples was measured.

CONCLUSION

1) Systemic injection into the gluteal muscles: After a certain period of time, the Pc concentration in peripheral lymph was higher than that in the systemic blood, and the duration of its effectiveness was longer.

2) The more Pc was injected, the higher were the Pc levels in blood and lymph, and the longer the duration of effectiveness. However, the level and the duration were not parallel to the number of units injected. The most effective seems to be 2,000u/kg.

3) Local injection in to the anterior tibial muscles: The results were the same as in 2). The Pc concentration in the local area was far higher than with systemic injection. The duration was also a little prolonged. So, this method of injection is more effective than the aforementioned. As for the quantity of injection, doses ranging from 2,000 μ /kg to 3,000 μ /kg are more effective than others.

4) Most of Pc injected into the muscles seems to be transported into the blood stream.

5) High polymer P. V. P., locally injected, helps absorption of Pc into peripheral lymph, lengthening the duration of its effectiveness in peripheral lymph rather than in the blood stream. The tendency was more marked as P. V. P. was increased.

6) The excretion of Pc into the urine had no correlation with the amount of Pc injected. Over 90% of the total Pc evacuated was excreted within 2 hours. High polymer P. V. P. clearly delayed the process of excretion.

緒 論

ペニシリン（以下Pc）を使用するに当つて臨床上に必要なことは、細菌が実際に存在する組織の細胞間隙内、あるいは細胞内で起炎菌に作用しているPcの濃度及び有効値持続時間であるが、さきに教室の石山は舟岡教授の提唱に従つて、リンパ液は純粋に採取し得る他のどの様な体液よりも組織液の性状に近く、更に純粋に連続して採取追究できる等の理由から、細胞間隙を満たす組織液中のPc濃度や持続時間を測定する方法として、間接的ではあるがこのリンパ組織液中のPcを追及することがよいことを、家兎の膝関節リンパ節輸尿管からのリンパを利用して実験的に立証した。

そこで私はこの家兎末梢リンパ中のPc濃度を、種々の検査項目の対象として、Pcをどの様な方法により、またどの様な量を注入するのが最も効果的であるかを討究し、同時に尿中Pc値についても同様の意図から追究した。

第1章 実験材料及び方法

試獣：飼育条件を同一にした2.0kg以上の成獣家兎。
末梢リンパ：腹位固定、膝窩部切開、二頭股筋下に

脂肪組織に埋もれたリンパ節を見出して、輸尿管を可成り長く剝離露出して、結紮切断し、膨隆する輸尿管から注射針でリンパ液を採取し、分注試験管に直接重層した。

股静脈血、頸静脈血：背位固定後、血管を露出し毎回約1.5ccを採血、凝固、遠心沈澱して血清を分離し重層した。

尿：血清、リンパの実験とは別に行つたが、雄家兎を脊位固定し、ネラトン氏カテーテルを挿入、尿量一定になる約30分を待つてPcを注射し、膀胱尿を採取、各30分毎の尿を計量、100℃3分間煮沸して大腸菌を滅菌し、これと更に10倍稀釈のものを重層した。

Pc：Pc, G, Na結晶塩（1420 μ /mg）（万有）を精密天秤で秤量し、20,000 μ /cc Pc液を作つて使用。又標準Pc液は200 μ , 100 μ , 25 μ , 6.25 μ , 1.56 μ , 0.39 μ , 0.098 μ , 0.024 μ , 0.012 μ , の9段階に稀釈した。

被検液中のPc濃度は枯草菌（PCI, 219）による重層法で測定した。pH7.0の普通寒天培地100ccに1%硝酸ソーダ2.0ccを加えて煮沸湯中で溶解し、枯草菌芽胞浮遊液2.0ccを混和し、滅菌小試験管（村田氏試験管大）に約3.0cmの高さに分注、枯草菌芽胞浮遊液は、普通斜面培地に培養した菌の5白金耳を蒸溜水10ccに

浮遊させ、65°C、30分加熱し之を原液として冷蔵庫に保管したもので、4日以内に使用した。次いで分注試験管を時間的影響を少なくするために配列順序を乱し、之に被検材料の血清、リンパ、尿及び標準Pc液を原則として各試料毎に3本宛重層した。尚重層液量は2, 3, 4滴で差を認めなかつたが、常に3滴を使用した。之を37°C、15時間培養し、現われた菌発育阻止帯を培地表面メニクス低部から0.5mmまで正確に読み、これを阻止帯長として各試料毎の平均値を求めた。標準Pcの各濃度毎の阻止帯平均値が、片対数方眼紙上に略々一直線になることを確かめてから、これに逆に各被検液阻止帯長を記入して、その被検液Pc濃度を求めた。この際0.02 μ /ccまではそのまゝ記入し、0.02 μ /cc以下を(+), 阻止帯を証明しないものを零と記入した。

体液の影響については充分考慮を要し、多数の報告があるが省略する。

第2章 腎筋内注射Pcの血清及びリンパ中に於ける推移及び尿中排泄について

第1節 緒言

石山は皮下注射、腎筋内注射、静脈内注射の中、体内停留時間は皮下注射のときが最長であるが、吸収が不定であり、またリンパ移行度（後出）及びピークの点からみると静脈内注射が最も優れており、併し持続時間の確実な延長を期待する場合には筋肉内注射が最善であると述べているが、本章では腎筋内Pc注射で

注射量の増加が血清、末梢リンパ、尿中Pc値に如何なる影響を及ぼすかを追究した。

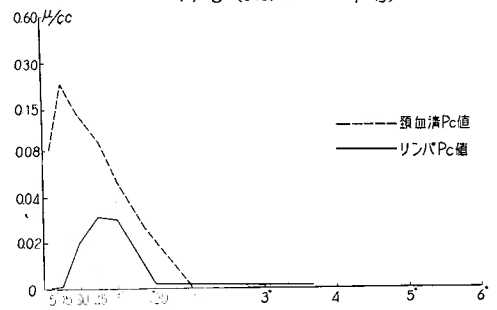
第2節 血清及びリンパ中のPc推移

Pc, G, Na20,000 μ /ccを1kg当り330 μ , 660 μ , 1000 μ , 2000 μ , 3000 μ , 4000 μ , の割に腎筋内に注射し、5分、15分、30分、45分、60分、1 $\frac{1}{2}$ 時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間の順に頸静脈約1.5ccと末梢リンパ（以下リンパと略す）を採取し、重層法によりPc濃度を計測した。

1) 330 μ /kgの場合（第1表、第1図）

血清中のPcは各例5分から現われ、5～15分で最高となり、平均では15分で最高値0.23 μ 。1 $\frac{1}{2}$ 時間で0.02 μ 、3時間迄証明された。リンパ中のPc値は5分から証明され平均45分で最高値0.03 μ 、1 $\frac{1}{2}$ 時間で痕跡、4時間迄証明された。そして血清中のPc値より常に大であつた。

第1図 腎筋注射時血清、リンパ中Pc濃度330 μ /kg (No. 3. 4. 6平均)

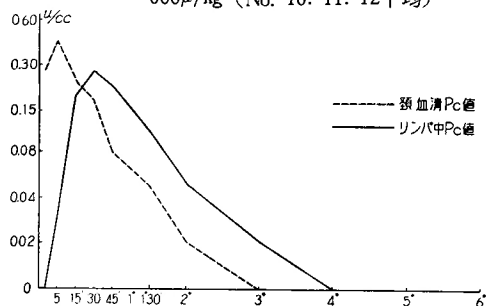


第1表 腎筋内注射時血中、リンパ中Pc濃度330 μ /kg

家兎 体性	体液種類	各時間におけるPc濃度(μ/cc)											
		5'	15'	30'	45'	1.00	1 $\frac{1}{2}$	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
No. 3	血	0.10	0.08	0.04	0.02	+	+						
3.1	リ	+	+	0.02	0.03	0.02	+	+	+				
早	比			50.0	150.0								
No. 4	血	0.02	0.31	0.23	0.21	0.13	0.06	0.03	+	+			
3.0	リ	+	+	0.02	0.04	0.05	0.04	0.03	0.02	+			
早	比			8.7	19.1	38.5	66.7	100.0					
No. 6	血	0.13	0.31	0.13	0.05	0.03	+	+					
2.6	リ	+	+	0.03	0.02	0.02	+	+					
早	比			23.1	40.0	66.7							
平均	血	0.08	0.23	0.13	0.09	0.05	0.02	+	+				
2.9	リ	+	+	0.02	0.03	0.03	+	+	+	+			
	比			15.4	33.3	60.0							

第2表 臀筋内注射時血中、リンパPc濃度660 μ /kg

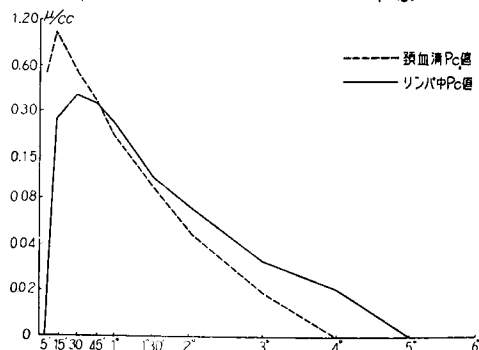
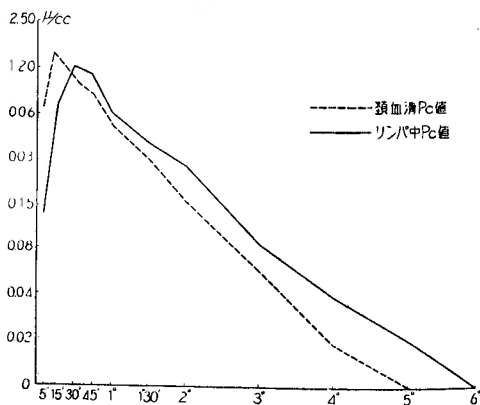
家 体 重 性	体液種類	各時間におけるPc濃度(μ /cc)											
		5'	15'	30'	45'	1.00	1½	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
No.10	血	0.45	0.70	0.38	0.14	0.10	0.06	0.02	+				
3.2	リ	+	0.04	0.37	0.42	0.37	0.17	0.08	0.02	+			
早	比		5.7	97.4	300.0	370.0	283.7	400.0					
No.11	血	0.09	0.13	0.16	0.26	0.07	0.03	+	+				
4.5	リ	+	0.02	0.05	0.12	0.09	0.05	0.03	+	+	+		
早	比		15.4	31.3	46.2	128.6	166.7						
No.12	血	0.30	0.48	0.18	0.13	0.07	0.05	0.02	+				
2.2	リ	+	0.04	0.14	0.30	0.19	0.11	0.05	0.02	+			
早	比		8.3	77.7	230.8	271.4	220.0	250.0					
平均	血	0.28	0.44	0.24	0.18	0.08	0.05	0.02	+				
3.0	リ	+	0.03	0.19	0.28	0.22	0.11	0.05	0.02	+			
	比		6.8	79.2	155.6	275.0	220.0	250.0					

第2図 臀筋注射時血清、リンパ中Pc濃度
660 μ /kg (No. 10. 11. 12平均)2) 660 μ /kgの場合(第2表, 第2図)

血清中のPcは、夫々5分から現われ、平均では15分で0.44 μ の最高値、2時間0.02 μ となり3時間証明された。リンパ中Pcは5分から証明され、45分で最高、2~3時間迄夫々有効値を保ち、平均値では15分で0.03 μ 、45分で血清中Pc量を凌ぎ、最高0.28 μ となり、血清中Pcより高濃度を保つて減じ、3時間0.02 μ となり4時間迄証明された。

3) 1000 μ /kgの場合(第3表, 第3図)

血清中Pcは全例5分から証明され、15分で最高値0.42 μ ~1.55 μ 、平均0.99 μ となり、3時間で0.02 μ 、4時間迄証明された。リンパ中Pcは5分で証明され、15~60分で最高値0.25~1.10 μ となり、平均では最高30分で0.39 μ となり、1時間迄に血清中のPc値よりも大となり、後常に高値を保つて減じ、4時間0.02 μ となり、リンパ最高値は同時刻の血清中Pc値より高値である

第3図 臀筋注射時血清、リンパ中Pc濃度
1000 μ /kg
(No. 13. 16. 21. 22. 23. 24. 25平均)第4図 臀筋注射時血清、リンパ中Pc濃度
2000 μ /kg (No. 34. 36. 37平均)

第3表 臀筋内注射時血中、リンパ中Pc濃度1000 μ /kg

家 体 重 性	液 種 類	各 時 間 に お け る Pc 濃 度 (μ/cc)											
		5'	15'	30'	45'	1.00	1.5	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
No.13	血	0.17	0.42	0.27	0.13	0.07	0.03	+	+				
3.4	リ	+	0.22	0.31	0.17	0.10	0.05	0.02	+	+			
早	比		52.4	114.8	130.7	142.8	166.6						
No.16	血	0.15	0.52	0.36	0.16	0.12	0.03	0.02	+				
3.0	リ	+	0.08	0.37	0.23	0.13	0.08	0.04	0.02	+	+		
合	比		15.8	102.8	143.7	108.3	266.6	200.0					
No.21	血	0.67	0.82	0.34	0.23	0.13	0.06	0.03	+	+			
2.83	リ	+	+	0.02	0.16	0.25	0.13	0.06	0.03	0.02	+		
早	比			5.9	69.6	192.3	216.6	200.0					
No.22	血	1.05	1.40	0.70	0.40	0.30	0.11	0.04	0.02	+			
2.2	リ	+	0.05	0.08	0.48	0.34	0.11	0.08	0.04	0.03	+		
合	比		3.6	11.4	120.0	113.3	100.0	200.0	200.0				
No.23	血	0.76	1.23	0.76	0.65	0.30	0.20	0.11	0.03	0.02	+		
2.45	リ	0.04	0.12	0.29	0.39	0.25	0.18	0.14	0.04	0.03	0.02	+	
早	比	5.3	9.8	38.2	60.0	83.3	90.0	127.3	133.3	150.0			
No.24	血	0.47	0.98	0.64	0.42	0.25	0.17	0.10	0.02	+	+		
2.2	リ	+	0.70	0.59	0.19	0.11	0.05	0.05	0.02	+	+		
合	比		71.4	92.2	45.2	44.0	29.4	50.0	100.0				
No.25	血	0.78	1.55	0.78	0.44	0.28	0.11	0.05	+	+			
2.3	リ	0.06	0.78	1.10	0.78	0.54	0.15	0.11	0.06	0.03	+		
早	比		50.3	141.0	177.3	192.9	136.4	220.0					
平均	血	0.58	0.99	0.55	0.35	0.21	0.10	0.05	0.02	+			
26.2	リ	+	0.28	0.39	0.34	0.25	0.11	0.07	0.03	0.02	+		
	比		28.2	70.9	97.1	119.0	110.0	140.0	150.0				

第4表 臀筋内注射時血中、リンパ中Pc濃度2000 μ /kg

家 体 性	兎 重 性	体液種類	各 時 間 に お け る P c 濃 度 (μ/cc)										
			5'	15'	30'	45'	1.00	1½	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00
No.34	血	0.90	1.45	0.68	0.36	0.25	0.10	0.04	0.02	+	+		
28.8	リ	0	0.80	0.96	1.15	0.45	0.27	0.10	0.04	0.02	+		
早	比		55.2	141.2	319.4	180.0	270.0	250.0	200.0				
No.36	血	0.68	1.55	1.15	0.96	0.72	0.48	0.29	0.10	0.05	+		
2.8	リ	0.29	0.68	1.35	1.00	0.78	0.55	0.39	0.13	0.06	0.02	+	
早	比	42.6	43.9	117.4	104.2	108.3	114.6	134.5	130.0	120.0			
No.37	血	0.48	1.55	1.25	1.10	0.58	0.34	0.21	0.05	+	+		
2.25	リ	0.09	0.48	1.35	1.15	0.68	0.39	0.34	0.10	0.05	0.02	+	
合	比	18.8	31.0	108.0	104.5	117.3	111.8	161.9	200.0				

平均 26.4	血 リ 比	0.69	1.52	1.03	0.81	0.52	0.31	0.17	0.06	0.02	+	
		0.13	0.65	1.22	1.10	0.64	0.40	0.28	0.09	0.04	0.02	+
		18.8	42.8	118.4	135.8	123.1	129.0	164.7	150.0	200.0		

が、リンパ中の Pc の最高値到着時間が同一でないため、平均値は低く示され、従つてこれは同時刻の血清中の Pc よりも低値となつた。

4) 2000μ/kg の場合 (第4表, 第4図)

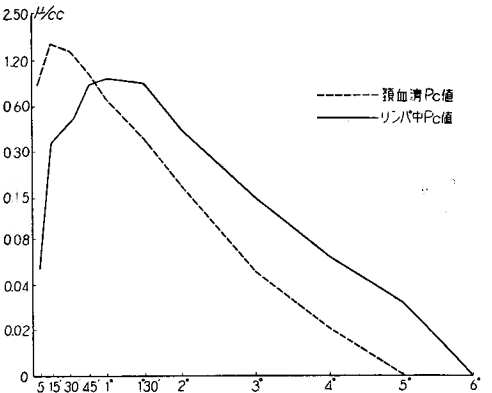
血清中 Pc は5分より高濃度に出現し、15分で最高値、3〜4時間迄有効値を示し、平均では15分で最高1.52μ、4時間で0.02μとなり5時間迄証明された。リンパ中Pcも2例は5分で証明され、3例共30分で血清中Pcを凌ぎ、30分〜45分で最高、平均では最高30分、1.22μで以後は血中 Pc より高濃度を保つて減じ、5時間0.02μとなり、6時間迄証明された。

5) 3000μ/kg の場合 (第5表, 第5図)

血清中 Pc は5分で高濃度に出現し、15〜30分で最高値、平均15分で1.54μになり4時間で0.02μとなり、5時間迄証明された。リンパ中のPcも5分で現われ、最高値は30分〜1時間で1.10〜1.55μと分散し、平均では60分で最高値になるが、その値は比較的 low 0.90μである。以後血清中Pcより高値を保つて減じ、5時間で0.03μとなり6時間迄証明された。

6) 4000μ/kg の場合 (第6表, 第6図)

第5図 臀筋注射時血清、リンパ中Pc濃度 3000μ/kg (No. 41. 44. 45. 46平均)



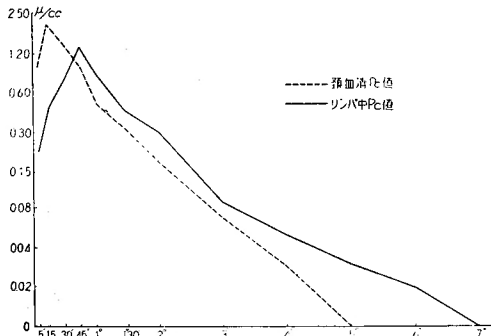
血清中 Pc は5分で出現し、15〜30分で最高値になり、平均では15分1.98μ、4時間で0.03μ、6時間迄証明された。リンパ中の Pc は5分で出現し、次第に増加して血清中Pcを凌ぎ、15分で最高値となり、平均値も45分で1.36μとなつて、常に血清中 Pc 値より高濃度を保ち乍ら減じ、6時間で0.02μになり7時間迄証明

第5表 臀筋内注射時血中、リンパ中 Pc 濃度 3000μ/kg

家兎 体性	体液種類	各時間における Pc 濃度 (μ/cc)											
		5'	15'	30'	45'	1.00	1½	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
No.41	血	0.76	1.40	2.00	1.00	0.70	0.34	0.16	0.04	0.02	+	+	
2.6	リ	0	0.05	0.18	0.64	0.90	1.55	0.48	0.25	0.13	0.04	+	
合	比		3.6	9.0	64.0	128.6	455.9	300.0	625.0	650.0			
No.44	血	0.80	1.60	0.90	0.50	0.37	0.16	0.12	0.04	+	+	+	
2.75	リ	0.20	0.13	0.27	1.10	0.90	0.78	0.56	0.07	0.02	0.02	+	
合	比	2.5	8.1	30.0	220.0	243.3	487.5	466.7	175.0				
No.45	血	0.28	0.60	1.10	1.30	0.80	0.39	0.20	0.07	0.02	+		
2.8	リ	+	0.02	0.07	0.56	1.10	0.56	0.28	0.10	0.03	0.02	+	
合	比		3.3	6.3	43.1	137.5	143.6	140.0	142.8				
No.46	血	1.55	2.55	1.55	1.00	0.70	0.54	0.23	0.05	0.02	+		
1.95	リ	0.17	1.20	1.40	1.20	0.70	0.54	0.30	0.17	0.06	0.03	+	
合	比	11.0	47.1	90.3	120.0	100.0	100.0	130.4	340.0				
平均	血	0.85	1.54	1.39	0.95	0.64	0.36	0.18	0.05	0.02	+		
2.52	リ	0.05	0.35	0.48	0.88	0.90	0.86	0.41	0.15	0.06	0.03	+	
	比	5.9	22.7	34.5	92.6	140.6	238.9	277.8	300.0	300.0			

第6表 臀筋内注射時血中、リンパ中 Pc 濃度 4000 μ /kg

家 体 性	兎 重 性	体液種類	各 時 間 に お け る Pc 濃 度 (μ/cc)											
			5'	15'	30'	45'	1.00	1½	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
No.51	血		2.30	3.70	2.30	1.55	0.65	0.40	0.15	0.03	0.02	+	+	
2.45	リ		0.60	0.96	1.55	2.50	1.55	0.60	0.38	0.05	0.04	0.03	0.02	+
早	比		26.1	26.0	67.4	161.3	238.5	150.0	253.3	166.7	200.0			
No.52	血		0.16	1.55	0.90	0.62	0.43	0.30	0.22	0.07	0.02	+	+	
2.45	リ		+	0.30	0.43	0.90	0.62	0.43	0.30	0.10	0.06	0.03	0.02	+
早	比			19.4	47.8	145.2	144.2	143.3	136.4	142.8	300.0			
No.53	血		0.33	0.68	1.00	0.68	0.46	0.24	0.18	0.10	0.04	0.02	+	
2.2	リ		0.05	0.18	0.33	0.68	0.46	0.33	0.24	0.13	0.06	0.03	0.02	+
早	比		15.1	26.5	33.0	100.0	100.0	137.5	133.3	130.0	150.0	150.0		
平均	血		0.93	1.98	1.40	0.95	0.51	0.31	0.18	0.07	0.03	+	+	
2.37	リ		0.22	0.46	0.77	1.36	0.88	0.45	0.31	0.09	0.05	0.03	0.02	+
	比		23.7	23.2	55.0	143.2	172.5	145.2	172.2	128.6	166.7			

第6図 臀筋注射時血清、リンパ中Pc濃度
4000 μ /kg (No. 51. 52. 53平均)

された。

小 括

以下注射単位毎の血清中、リンパ中 Pc の最高濃度到達所要時間、最高値、有効値時統時間、リンパ移行度等について検討する。

本実験においての採血量は約16cc (全血の約10%) で、可成り体力に影響のあるものと思われる。また採取されるPc量は注射量の0.1~0.15% (第7表) で、これと採取リンパのそれを加えても後の Pc 値及び持続時間には大きい影響があるとは思われない。

1) 最高濃度到達時間 (第8, 9, 10表)

血清：各注射単位共平均15分で最高値に達する。即ち23例中5分が1例、15分が18例、30分、45分共に2例で、15分以内が19例 82.6%，全例45分以内に最高値に達し注射単位による差を認めにくい。

リンパ：330 μ /kg、660 μ /kg、4000 μ /kgでは平均45分、1000 μ /kg、2000 μ /kgでは平均30分、3000 μ /kgでは平均60分で最高値に達した。23例中15分1例、30分7例、45分11例、60分3例、1½時間1例で、19例 82.6%は45分以内で最高値に達し、この場合にも特に注射単位による差を認めない。

血中Pc濃度と、リンパ中 Pc 濃度の最高値到達時間

第7表 臀筋内注射時採血量中 Pc 量 (μ)

注射単位 (μ)	平均体重 (kg)	注 射 量 (μ)	血中濃度計 (μ)	採取血中Pc量 (μ)	注射量への割合
330	2.90	950	0.6	1.0	0.10 %
660	3.30	2170	1.3	2.0	0.10 %
1000	2.62	2620	2.85	4.2	0.16 %
2000	2.64	5280	5.13	7.6	0.14 %
3000	2.52	7560	6.00	9.0	0.14 %
4000	2.37	9480	6.36	9.5	0.10 %

1 回採血量 1.5cc

第 8 表 腎 筋 内 注 射 時 小 括 表

注射単位 μ/kg (例数)	体液種類	最高濃度到達時間(分)				最 高 濃 度 (μ/cc)				有効濃度持続時間			
		実 測 値		平均		実 測 値		平 均 A (B)		実 測 値		平均	
330 (3)	血	5'	15'	15'	15'	0.10	0.31	0.31	0.24 (0.23)	45'	2.00	1.00	1½
	リ	45'	60'	30'	45'	0.03	0.05	0.03	0.04 (0.03)	1.00	3.00	1.00	1.00
660 (3)	血	15'	45'	15'	15'	0.70	0.26	0.48	0.48 (0.44)	2.00	1½	2.00	2.00
	リ	45'	45'	45'	45'	0.42	0.12	0.30	0.28 (0.28)	3.00	2.00	3.00	3.00
1000 (7)	血	15'	15'	15'		0.42	0.52	0.82		1½	2.00	2.00	
		15'	15'	15'	15'	1.40	1.23	0.98	0.99 (0.99)	3.00	4.00	3.00	3.00
		15'				1.55				2.00			
	リ	30'	30'	60'		0.31	0.37	0.25		2.00	3.00	4.00	
		45'	45'	15'	30'	0.48	0.39	0.70	0.52 (0.39)	4.00	5.00	3.00	4.00
		30'				1.10				4.00			
2000 (3)	血	15'	15'	15'	15'	1.45	1.55	1.55	1.52 (1.52)	3.00	4.00	3.00	4.00
	リ	45'	30'	30'	30'	1.15	1.35	1.35	1.28 (1.22)	4.00	5.00	5.00	5.00
3000 (4)	血	30'	15'	45'	15'	2.00	1.60	1.30	1.86 (1.54)	4.00	3.00	4.00	4.00
		15'				2.55				4.00			
	リ	1½°	45'	60'		1.55	1.10	1.10		5.00	5.00	5.00	
		30'			60'	1.40			1.29 (0.90)	5.00			5.00
4000 (3)	血	15'	15'	30'	15'	3.70	1.55	1.00	2.08 (1.98)	4.00	4.00	5.00	4.00
	リ	45'	45'	45'	45'	2.50	0.90	0.68	1.36 (1.36)	6.00	6.00	6.00	6.00

A：最高濃度平均 B：平均値最高濃度

第 9 表 最高濃度到達時間腎筋注射時

体液	注射単位 (μ)	5'	15'	30'	45'	60'	1½
頸	330	1	2				
	660		2		1		
	1000		7				
	2000		3				
血	3000		2	1	1		
	4000		2	1			
	計	1	18	2	2		
リ	330			1	1	1	
	660				3		
ン	1000		1	3	2	1	
	2000			2	1		
バ	3000			1	1	1	1
	4000				3		
	計		1	7	11	3	1

差は、23例中30分以内のものが19例、45分以内が22例で、全例殆どが45分以内、遅くとも60分以内であり、

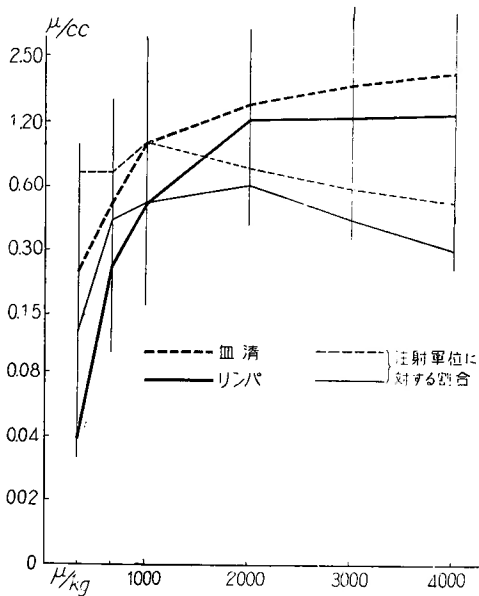
第10表 最高濃度到達時間差腎筋注射時

注射單位 (μ)	0	15'	30'	45'	60'
330		1		2	
660	1		2		
1000	1	3	2	1	
2000		2	1		
3000		2	1		1
4000		1	2		
	2	9	8	3	1

この際注射単位による特別の差は認められない。
2) 最高濃度 (第8、11表、第7図)
血清：各注射単位毎の最高濃度を比較すると 330μ/kgでは平均値最高0.23μ, 最高平均値は0.24μ, 660μ/kgでは平均値最高0.44μ, 最高平均値0.48μ, 1000μ/kgでは平均値最高, 最高平均値共に0.99μ, 2000μ/kgでは平均値最高, 最高平均値共に1.52μ, 3000μ/kgでは平均値最高1.54μ, 最高値平均1.86μ, 4000μ/kgでは平均値最高1.98μ, 最高値平均2.08μとなる。以上の様に、注射単

第11表 最高濃度及び注射単位に対する比

注射単位 (μ /kg)	頸 血				リ ン パ			
	平均 最高 値		最 高 位 平均		平均 最高 値		最 高 値 平均	
	μ /cc	注射単位に 対する比	μ /cc	注射単位に 対する比	μ /cc	注射単位に 対する比	μ /cc	注射単位に 対する比
330	0.23	0.70	0.24	0.72	0.03	0.09	0.04	0.12
660	0.44	0.66	0.48	0.72	0.28	0.42	0.28	0.42
1000	0.99	0.99	0.99	0.99	0.39	0.39	0.52	0.52
2000	1.52	0.76	1.52	0.76	1.22	0.61	1.28	0.64
3000	1.54	0.51	1.86	0.62	0.90	0.30	1.29	0.43
4000	1.98	0.49	2.08	0.52	1.36	0.34	1.36	0.34

第7図 腎筋内注射時血中、リンパ中最高濃度
および注射単位に対する比

位が増加するにつれて平均値最高、最高値平均は次第に増加するが、最高値平均の増加と注射単位の割合は第11表、第7図、のように注射単位の順に注射量の0.72、0.72、0.99、0.76、0.62、0.52となり注射量に比べて最高値を示すものは0.99即ち1000 μ /kg注射の場合である。

リンパ：330 μ /kgでは平均値最高0.03 μ 、最高値平均0.04 μ 、660 μ /kgでは平均値最高、最高値平均共に0.28 μ 、1000 μ /kgでは平均値最高0.39 μ 、最高値平均0.52 μ 、2000 μ /kgでは平均値最高1.22 μ 、最高値平均1.28 μ 、3000 μ /kgでは平均値最高0.90 μ 、最高値平均1.29 μ 、4000 μ /kgでは平均値最高、最高値平均共に1.36 μ となり、注射単位

が増加するにつれて平均値最高、最高値平均も次第に増加したが、最高値平均の増加と注射単位との関係は、注射単位順に0.12、0.42、0.52、0.64、0.43、0.34となり、2000 μ /kgの場合に最高となり、注射量に比べて最高値を示すものは、0.64、即ち2000 μ /kg注射の場合である。最高値増加の割合は1000 μ /kg、2000 μ /kg注射の場合までが著しく、3000 μ /kg、4000 μ /kgでは殆ど増加しない。従つて1000 μ /kgまたは2000 μ /kg注射の場合迄が有利である。

3) 有効値持続時間 (第8, 12表)

血清の平均値では330 μ /kgで1 $\frac{1}{2}$ 時間、660 μ /kgで2時間、1000 μ /kgで3時間、2000 μ /kg、3000 μ /kg、4000 μ /kgでは次第に延長するが平均値では4時間と夫々Pcを有効値以上に証明した。

またリンパ平均値では330 μ /kgで1時間、660 μ /kgでは3時間、1000 μ /kgでは4時間、2000 μ /kgでは5時間、3000 μ /kgでは全例5時間、4000 μ /kgでは全例6時

第12表 有効濃度持続時間、腎筋内注射時

体液	注射単位 (μ)	45'	1°	1 $\frac{1}{2}$ °	2°	3°	4°	5°	6°
頸 血	330	1	1		1				
	660			1	2				
	1000			1	3	2	1		
	2000					2	1		
	3000					1	3		
	4000						2	1	
リ ン パ	330		2			1			
	660				1	2			
	1000				1	2	3	1	
	2000						1	2	
	3000							4	
	4000								

第13表 血中Pc濃度をリンパ Pc 濃度が超過する時間

注射単位	例 数	5'~15'	15'~30'	30'~45'	45'~1.00	1.00~1½	1½~2.00	2.00~3.00
330	3			1			1	
660	3			2	1			
1000	7		3	1	1		1	1
2000	3		3					
3000	4			2	2			
4000	3			3				
			6	9	4		2	1

(330μ の1例は超過せず)

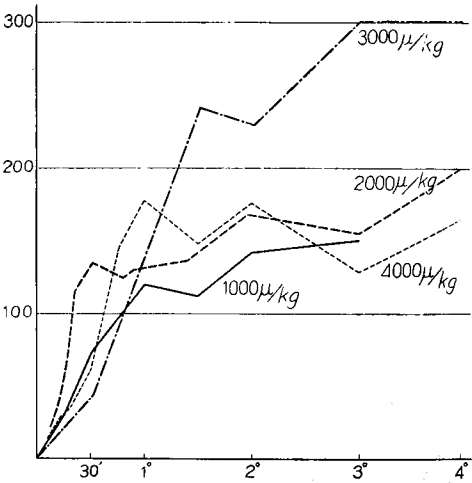
間と夫々Pcを0.02μまたはそれ以上に証明した。

以上血清、リンパ中 Pc 持続時間を各注射単位毎に比較すると、330μ/kg の場合を除いては、すべてリンパ中のPc値が血清中の Pc 値より30分~1時間、あるいは2時間ほど長く有効値を保ち、その後のPc証明時間は各単位共にリンパ中 Pcは血清中Pcより1~2時間長い。更に2000μ、3000μ、4000μの注射で血清中の有効値持続時間は、共に4時間の同時期であつて、またリンパ中の場合でも5~6時間となるだけで、例えば注射量が4倍となつても、持続時間は1.5倍となるだけで、注射量をいくら増しても有効時間を延長するには一定の限界があることを知つた。

4) リンパ移行度

リンパ中の Pc 濃度が、血清中のPc濃度より高くなる時間は、23例中45分以内が15例、1時間以内が19例で、注射単位による特別な差は認められない。また血清中のPc濃度に対する同時刻のリンパ中の Pc 濃度の比(リンパ移行度)は、第14表、第8図のようになるが、この値は、血清中からリンパ中、従つて組織中に Pc が移行し滯溜している 程度を示すものと考えてよいものである。注射後45分又は1時間以後における組織中のPcは、常に血清中の Pc よりも高濃度であることを知り、しかもその差は約2倍、多くても3倍以内であつた。従つて血清中の Pc 値を測定すれば、同時

第8図 リンパ移行度



刻の組織中 Pc 値はその約2倍であると考えてよいようである。

第3節 尿中Pc排泄に就いて

Pc, G, Na, を1kgあたり1000μ、2000μ、3000μ、4000μ の割合に家兎腎筋内に注射し、各30分毎に尿を採取し、100℃ 3分加熱後、10倍稀釈のものと共に重層法によりPc値を測定比較した。

1) 1000μ/kgの場合(第15表、第19表、第9、10図)

第14表 リンパ移行度

注射単位 (μ)	5'	15'	30'	45'	60'	1½	2°	3°	4°
330	0	0	15.4	33.3	60.0				
660	0	6.8	79.2	155.6	275.0	220.0	250.0		
1000	0	28.2	70.9	97.1	119.0	110.0	140.0	150.0	
2000	18.8	42.8	118.4	135.8	123.1	129.0	161.7	150.0	200.0
3000	5.9	22.7	31.5	92.6	140.6	288.9	227.8	300.0	300.0
4000	23.7	23.2	55.0	143.2	172.5	145.2	172.2	128.6	166.7

第 15 表 臀筋内注射時尿中 Pc 排泄量 1000 μ /kg

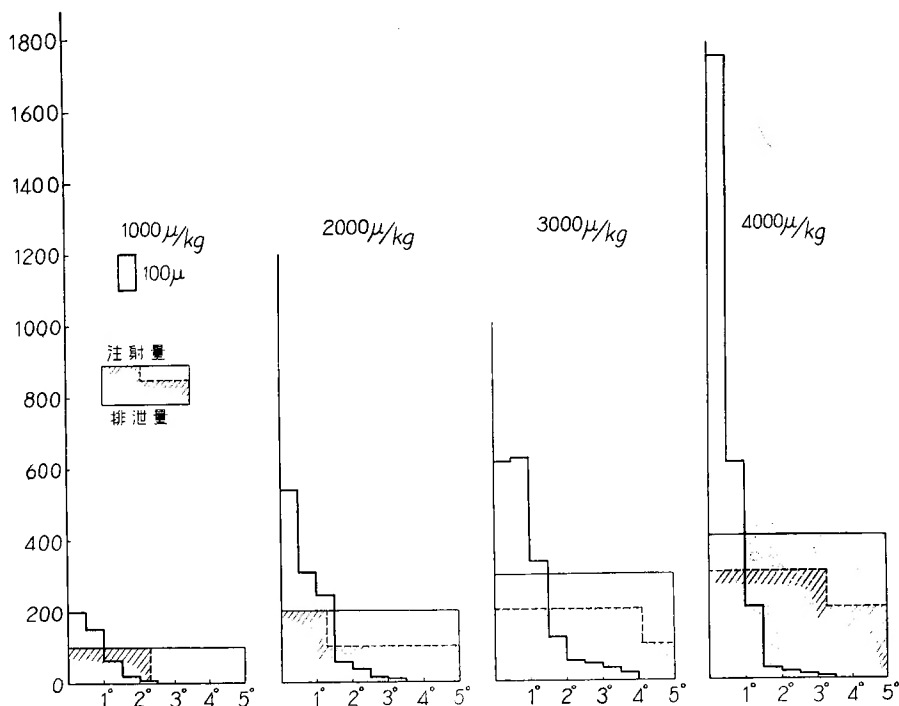
家兎番号	体 重 (kg)	注射量 (μ)	各 時 間 に お け る Pc 量 (μ /cc), 及 び %										総排泄量 (μ)	総排泄 %
			0~1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$ ~1.00	1.00~1.1 $\frac{1}{2}$	1.1 $\frac{1}{2}$ ~2.00	2.00~2.1 $\frac{1}{2}$	2.1 $\frac{1}{2}$ ~3.00	3.00~3.1 $\frac{1}{2}$	3.1 $\frac{1}{2}$ ~4.00	4.00~4.1 $\frac{1}{2}$	4.1 $\frac{1}{2}$ ~5.00		
12	2.2	2200	377.00 (17.05)	297.20 (13.51)	136.50 (6.21)	7.56 (0.34)	5.05 (0.23)	1.98 (0.09)	1.87 (0.09)	1.70 (0.08)			828.86	37.68
14	2.5	2500	641.46 (25.66)	494.00 (19.76)	175.46 (7.01)	94.57 (3.78)	54.75 (2.19)	37.50 (1.50)	14.79 (0.59)	14.40 (0.57)	14.00 (0.56)		1540.93	61.63
15	2.5	2500	378.90 (15.16)	303.10 (12.12)	139.50 (5.58)	64.74 (2.59)	24.48 (0.98)	10.24 (0.41)	3.57 (0.14)	3.64 (0.14)			928.17	35.13
排 泄 量 平 均			465.79	364.77	150.49	55.62	28.09	16.57	6.74	6.54	5.00		1099.32	
排 泄 % 平 均			19.29	15.13	6.26	2.24	1.13	0.66	0.27	0.20				45.19
各 時 間 の 排 泄 % 総 排 泄 %			42.69 (計)	33.48 (76.17)	13.87 (90.04)	4.95 (94.99)	2.50 (97.19)	1.46 (98.95)	0.59 (99.54)	0.44 (99.98)				(100.0)

第 16 表 臀筋内注射時尿中 Pc 排泄量 2000 μ /kg

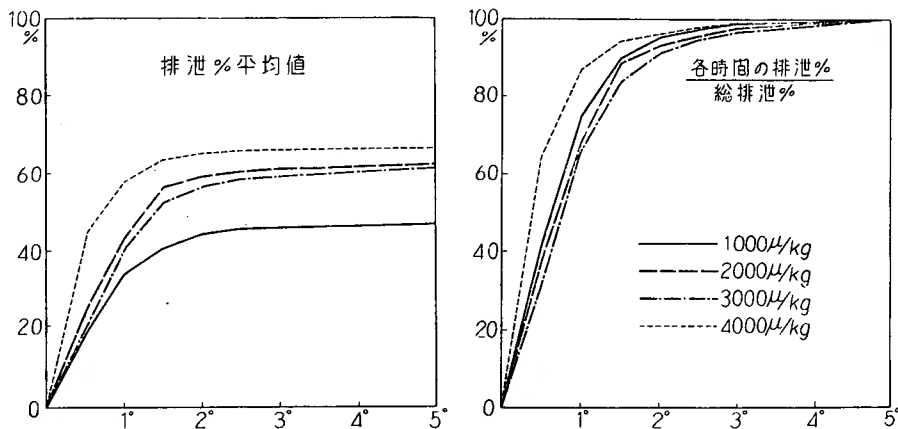
家兎番号	体 重 (kg)	注射量 (μ)	各 時 間 に お け る Pc 量 (μ /cc), 及 び %										総排泄量 (μ)	総排泄 %
			0~1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$ ~1.00	1.00~1.1 $\frac{1}{2}$	1.1 $\frac{1}{2}$ ~2.00	2.00~2.1 $\frac{1}{2}$	2.1 $\frac{1}{2}$ ~3.00	3.00~3.1 $\frac{1}{2}$	3.1 $\frac{1}{2}$ ~4.00	4.00~4.1 $\frac{1}{2}$	4.1 $\frac{1}{2}$ ~5.00		
35	2.2	4400	425.00 (9.66)	648.00 (14.73)	440.00 (10.00)	104.00 (2.36)	72.00 (1.64)	42.00 (0.95)	18.60 (0.42)	5.42 (0.12)	3.60	2.00	1760.62	40.01
36	2.4	4800	1265.00 (26.35)	1150.00 (23.96)	408.00 (8.50)	192.00 (1.00)	134.00 (2.79)	67.20 (1.40)	43.26 (0.90)	22.66 (0.47)	7.80	3.00	3292.92	68.60
38	2.5	5000	2200.00 (44.00)	600.00 (12.00)	880.00 (17.60)	97.50 (1.95)	34.45 (0.69)	17.60 (0.35)	9.50 (0.19)	1.50 (0.03)			3840.55	76.81
排 泄 量 平 均			1296.77	799.33	576.00	131.17	80.15	42.27	23.79	9.66	3.80	1.80	2964.70	
排 泄 % 平 均			26.67	16.89	12.03	2.77	1.71	0.90	0.50	0.21				61.81
各 時 間 の 排 泄 % 総 排 泄 %			39.94 (計)	29.12 (69.06)	19.43 (88.49)	4.76 (93.25)	3.02 (96.27)	1.54 (97.81)	0.87 (98.68)	0.34 (99.02)				(100.00)

右所リンパ中の濃度にあてはすベニリンの注量

第9図 臀筋内注射時尿中Pc排泄量(1kg換算)



第10図 臀筋内注射時尿中Pc排泄%の時間的推移



平均値30分毎に465.79 μ (19.27%), 364.77 μ (15.13%)と減じ、総計では1099.33 μ (45.19%)が排泄された。総排泄量45.19%に対する30分毎の排泄率は順に42.69%, 33.48%, 13.87%と減じ、1½時間では約30%, 2時間では95%が排泄された。家兎体重1kgに対する排泄量平均は約450 μ である。

2) 2000 μ /kgの場合(第16, 19表, 第9, 10図)
平均30分毎に1296.77 μ (26.67%), 799.33 μ (16.89%), 567.00 μ (12.0%)と減じ、総計では2964.70 μ (61.81%)が排泄され、総排泄量61.81%に対する各30分毎の排泄率は、順に39.94%, 29.12%, 19.43%と減じ、1½時間で約88.5%, 2時間で93.25%が排泄された。家

第 17 表 腎 筋 内 注 射 時 Pc 尿 中 排 泄 量 3000 μ /kg

家兎番号	体 重 (kg)	注射量 (μ)	各 時 間 に お け る Pc 量 (μ /cc) 及 び %										総排泄量 (μ)	総排泄 (%)
			0~ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ ~1.00	1.00~1. $\frac{1}{2}$	1. $\frac{1}{2}$ ~2.00	2.00~2. $\frac{1}{2}$	2. $\frac{1}{2}$ ~3.00	3.00~3. $\frac{1}{2}$	3. $\frac{1}{2}$ ~4.00	4.00~4. $\frac{1}{2}$	4. $\frac{1}{2}$ ~5.00		
42	3.1	9300	1844.60 (19.84)	1850.00 (19.89)	1449.60 (15.58)	505.30 (5.43)	154.00 (1.65)	147.40 (1.58)	69.96 (0.75)	55.68 (0.60)	26.50		6103.04	65.62
43	2.5	7500	520.00 (6.93)	1218.00 (16.24)	992.00 (13.23)	396.00 (5.28)	294.00 (3.92)	280.00 (3.73)					3700.00	49.33
47	2.1	6200	2184.00 (35.23)	1632.00 (26.32)	257.60 (4.16)	90.00 (1.45)	35.00 (0.56)	9.90 (0.16)	12.00 (0.19)	2.88			4223.38	68.12
排 泄 量 平 均			1516.20	1566.67	899.73	330.43	161.00	145.77	27.32	19.52	8.834		4675.47	
排 泄 % 平 均			20.67	20.82	10.99	4.05	2.04	1.82	0.31					61.02
各 時 間 の 排 泄 % 総 排 泄 %			32.01 (計)	33.62 (65.63)	18.89 (84.52)	7.03 (91.55)	3.76 (95.31)	3.40 (98.71)						(100.00)

第 18 表 腎 筋 内 注 射 時 Pc 尿 中 排 泄 量 4000 μ /kg

家兎番号	体 重 (kg)	注射量 (μ)	各 時 間 に お け る Pc 量 (μ /cc) 及 び %										総排泄量 (μ)	総排泄 (%)
			0~ $\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$ ~1.00	1.00~1. $\frac{1}{2}$	1. $\frac{1}{2}$ ~2.00	2.00~2. $\frac{1}{2}$	2. $\frac{1}{2}$ ~3.00	3.00~3. $\frac{1}{2}$	3. $\frac{1}{2}$ ~4.00	4.00~4. $\frac{1}{2}$	4. $\frac{1}{2}$ ~5.00		
54	2.8	11200	5390.00 (48.13)	1496.00 (13.36)	176.70 (1.58)	101.60 (0.91)	31.11 (0.27)	23.49 (0.21)	14.40 (0.13)	11.62 (0.10)	6.20 (0.05)	5.42 (0.04)	7256.54	64.79
55	3.0	12000	4173.00 (34.78)	2070.00 (17.25)	744.00 (6.20)	290.40 (2.42)	160.00 (1.33)	122.00 (1.01)	86.40 (0.72)	34.50 (0.29)	29.04 (0.24)	13.64 (0.11)	7726.08	64.38
56	2.0	8000	3780.00 (47.25)	1200.00 (15.00)	595.20 (7.44)	116.60 (1.64)	46.20 (0.58)	29.00 (0.36)	13.40 (0.17)	3.60 (0.04)			5784.04	72.30
排 泄 量 平 均			4447.67	1587.67	505.30	169.53	79.10	58.16	38.07	16.57	12.00	6.30	6922.22	
排 泄 % 平 均			43.38	15.20	5.07	1.60	0.73	0.53	0.34	0.14	0.10	0.05		67.16
各 時 間 の 排 泄 % 総 排 泄 %			64.55 (計)	22.72 (87.27)	7.45 (94.72)	2.37 (97.09)	1.10 (98.19)	0.80 (98.99)	0.51 (99.50)	0.22	0.15	0.07		(100.00)

末梢リンパ中の濃度に及ぼすベニシリンの注射量

第 19 表 腎 筋 内 注 射 時 尿 中 排 泄 Pc %

注射単位(μ)	1 kg 換 算 値		各 時 間 の 排 泄 % / 総 排 泄 %				
	排 泄 %	排泄量(μ)	30'	60'	1½	2°	2½
1000	41.98	448.14	42.69	76.17	90.04	94.99	97.29
2000	61.78	1235.78	39.94	69.06	88.49	93.25	96.27
3000	60.66	1819.95	32.01	65.63	84.52	91.55	95.31
4000	67.16	2686.33	64.55	87.27	94.72	97.09	98.19
	58.60		32~65	66~87	85~95	92~97	95~98

兎 1 kg に対する排泄量平均は約 1230μ (61.78%) である。

3) 3000μ/kg の場合 (第17, 19表, 第9, 10図)

平均30分毎に1516.20μ (20.67%), 1566.67μ (20.82%) 899.73μ (10.99%) と減じ、総計では4675.47% (61.02%) が排泄された。総排泄量 61.02 % に対する 30 分毎の排泄率は32.01%, 33.62%, 18.89% で 1 ½ 時間で84.52%, 2 時間91.55%, 2 ½ 時間で95% が排泄された。家兎 1 kg に対する排泄量平均は1819.95μ (60.66%) である。

4) 4000μ/kg の場合 (第18, 19表, 第9, 10図)

平均30分毎に4447.67μ (43.38%), 1587.67μ (15.20%) 505.30μ (5.07%) と次第に減じ総計では6922.22μ (67.16%) が排泄された。総排泄量67.16% に対する30分毎の排泄率は61.55%, 22.72%, 7.45%, と減じ、1 ½ 時間では94.72% も排泄され、家兎 1 kg に対する排泄量平均は約2690μ (67.16%) である。

小 括

各注射単位に於て夫々 41.81%, 61.78%, 60.66%, 67.16%, 平均58.60 % が排泄されたが、総排泄量に対する各30分毎の排泄率をみると、各注射単位順に30分では12.69%, 39.94%, 32.01 %, 64.55 % 即ち 32~65 %, 1 時間では76.7%, 69.06%, 65.63 %, 87.27 % 即ち66~87%, 1 ½ 時間では90.0%, 88.49%, 84.52%, 94.72%, 即ち85~95%, 更に 2 時間では91.99 % 93.25 %, 91.55%, 97.09% 即ち 92~97 % となり、1 ½ ~2 時間以内にその排泄量の90%以上97%位迄と、殆ど大部分が排泄された。また 1 kg 宛排泄量は、448.11μ, 1235.78μ, 1819.98μ, 2686.33μ と注射単位と平行して増加した。

第 4 節 考 按

1) 注射単位に関係なく血清中 Pc は 5 分から証明され、平均15分で最高値となつて次第に減少する。またリンパ中の Pc は、血清中Pc よりも低濃度で始まつ

て次第に増加し、血清中 Pc 値を凌いで30~45分で最高濃度に達し、両者はこの関係を保つて減少して、リンパ中の Pc が血清中のPc より 1 ~2 時間長く有効濃度を保っている。

2) 血清中Pcの最高濃度はリンパ中 Pc のそれよりも高濃度であり、而も注射単位を増すに従つて共にその濃度を増すが、注射単位に対する割合は、血清中Pc では1000μ/kg の場合、リンパ中Pcでは2000μ/kg の場合が最も高い。

3) 有効値持続時間は、注射単位を 4 倍に増してもリンパ中で約 1.5 倍より延長されない。従つて、2000μ/kg より注射量を増しても有効値持続時間は特に延長されないものと考えられる。これは尿中 Pc 排泄が殆ど 1 ½ ~2 時間で総排泄量の90%以上が排泄されることからしても当然であろう。

4) 最高濃度、有効濃度持続時間の延長程度などの拠点から、腎筋内注射のあり方を吟味すると、2000μ/kg の一時的投与が最も効果的であると考えられる。

第 3 章 前脛筋内注射Pcの血清中及びリンパ中に於ける推移及び尿中排泄について

第 1 節 緒 言

石山は局所性 Pc 注射の効果を知るために、足蹠皮下及び前脛骨筋内注射を行い、前者は主としてリンパ道により、後者は大部分が血行によつて運搬されることを証明した。

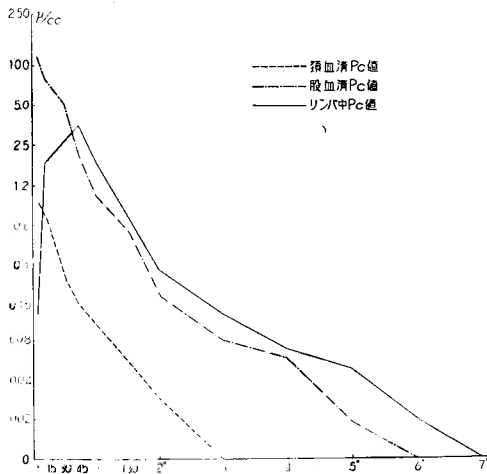
本章では前脛骨筋内注射法でその注射単位の増加が血清、末梢リンパ、尿中 Pc 値にいかなる影響を及ぼすかについて追究した。

第 2 節 血清中及びリンパ中のPcの推移に就いて

Pc, G, Na, 20,000μ/cc を 1 kg 当り 1000μ, 2000μ, 3000μ, 4000μ の割合で前脛骨筋内深く注射し、同側の

第20表 前脛骨筋内注射時血中、リンパ中 Pc 濃度 1000 μ /kg

家兎 体性	体液種類	各 時 間 に お け る Pc 濃 度 μ /cc											
		5'	15'	30'	45'	1.00	1.1 $\frac{1}{2}$	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
No.101	頸	0.50	1.00	0.16	0.10	0.08	0.04	0.02	+				
2.2	股	6.30	4.20	2.60	1.40	1.00	0.36	0.27	0.10	0.05	0.02	+	
合	リ	0.08	3.40	4.50	6.40	1.50	0.45	0.31	0.15	0.07	0.04	0.02	+
No.102	頸	0.10	0.40	0.38	0.18	0.09	0.05	0.02	+				
2.3	股	3.20	8.40	5.20	2.60	0.92	0.63	0.04	0.02	0.02	+		
合	リ	0.30	2.55	2.80	3.00	1.80	1.60	0.67	0.17	0.10	0.03	0.02	+
No.108	頸	2.20	0.54	0.19	0.18	0.16	0.08	0.05	0.02	+			
2.0	股	25.00	10.50	8.00	2.20	1.20	0.76	0.23	0.12	0.10	0.02	+	
合	リ	0	0.08	0.54	1.10	1.50	1.10	0.38	0.13	0.11	0.08	0.03	+
平均	頸	0.93	0.65	0.24	0.15	0.11	0.06	0.03	+				
2.17	股	11.50	7.70	5.27	2.07	1.04	0.58	0.18	0.08	0.06	0.02	+	
合	リ	0.13	1.99	2.61	3.50	1.83	0.74	0.29	0.13	0.07	0.05	0.02	+

第11図 前脛骨筋注射時血清、リンパ中Pc濃度 1000 μ /kg (No. 101. 102. 108平均)

股静脈、頸静脈及び膝窩リンパ節輸出管から、夫々5分、15分、30分、45分、60分、1 $\frac{1}{2}$ 時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間迄血液約1.5cc及びリンパ液を採取し、重層法によつてPc濃度を測定した。

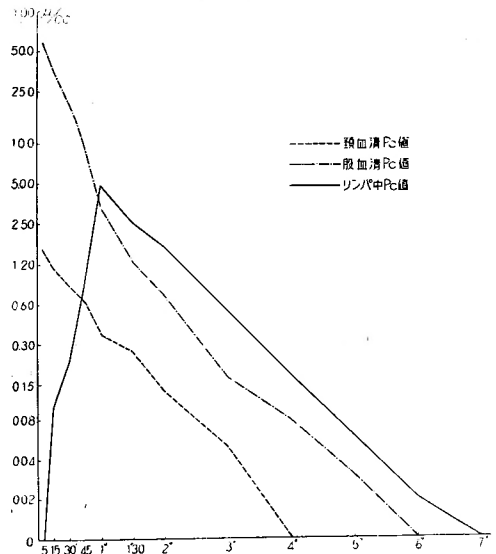
1) 1000 μ /kgの場合 (第20表、第11図)

頸血清 (頸静脈血清) Pc値は5分~15分で最高値となり2~3時間で0.02 μ 、平均は5分で最高0.93 μ 、2時間値0.03 μ となり3時間迄を証明された。

股静脈血清中 Pc 値は5~15分で最高、平均では5分で最高11.50 μ 、5時間で0.02 μ となり、6時間迄証明

された。而も股血清中 Pc値は、頸血清中 Pc値よりも常に相当高濃度であり、有効値の持続は2~3時間長かつた。

リンパ中の Pc は5分で証明され、次第に増して、股血清中 Pc を凌ぎ45分、60分で最高となり、平均では5分で0.13 μ と次第に増して、頸血清、股血清中の Pc濃度をこえ、45分で最高値3.50 μ となり、以後常に股血清よりも高濃度を保ち乍ら減じ、6時間で0.02 μ となり7時間迄証明された。

第12図 前脛骨筋注射時血清、リンパ中Pc濃度 2000 μ /kg (No. 115. 116. 117平均)

第21表 前脛骨筋内注射時血中リンパ中 Pc 濃度 2000μ/kg

家兎 体性	体液種類	各 時 間 に お け る Pc 濃 度 (μ/cc)											
		5'	15'	30'	45'	1.00	1.1 $\frac{1}{2}$	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
No.115 2.9 早	頸	0.09	0.64	0.82	1.00	0.64	0.54	0.29	0.08	0.02	+		
	股	45.00	50.00	28.00	12.00	4.20	1.50	0.90	0.20	0.04	0.02	+	
	リ	0	0.06	0.13	0.27	4.50	1.60	1.30	0.38	0.15	0.03	+	
No.116 3.5 合	頸	2.30	0.97	0.62	0.34	0.20	0.11	0.04	0.03	+			
	股	105.00	39.50	19.50	6.60	3.20	1.20	0.47	0.12	0.03	+		
	リ	0	0.06	0.23	1.56	7.5	4.40	2.40	1.00	0.23	0.04	0.02	+
No.117 1.9 合	頸	2.50	1.90	1.10	0.54	0.25	0.15	0.06	0.04	+			
	股	28.00	17.50	15.00	9.00	2.20	1.10	0.76	0.19	0.17	0.06	0.03	+
	リ	0	0.17	0.34	1.10	3.40	1.80	0.90	0.25	0.20	0.10	0.04	+
平均 2.77	頸	1.63	1.17	0.85	0.63	0.36	0.27	0.13	0.05	+			
	股	59.33	35.67	20.83	9.20	3.20	1.27	0.71	0.17	0.08	0.03	+	
	リ	0	0.10	0.23	0.98	5.13	2.60	1.53	0.54	0.19	0.06	0.02	+

2) 2000μ/kgの場合(第21表, 第12図)
頸血清中Pcは2例は5分で出現して最高。1例は45分で最高値となり, 3~4時間迄有効値, 平均では5分で最高1.63μ, 3時間で0.05μとなり4時間迄証明された。

股血清中のPc値は5~15分で最高値となり, 4~6時間迄有効値, 平均では5分で最高59.33μを示し5時間で0.03μ, 6時間迄証明され, 而も常に頸血清中 Pc 値より高濃度を保ち約2時間長く証明された。

リンパ中の Pc は5分で出現し, 1時間で最高とな

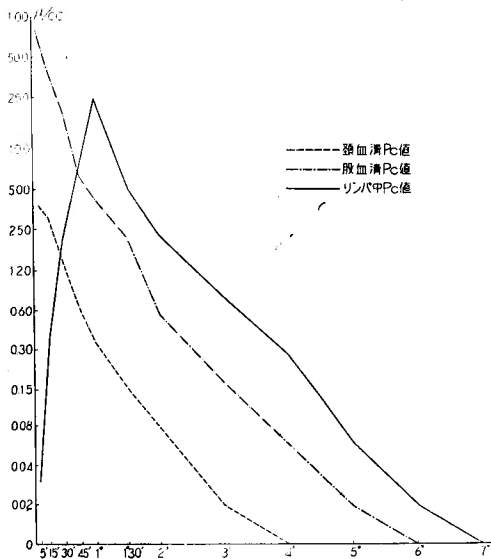
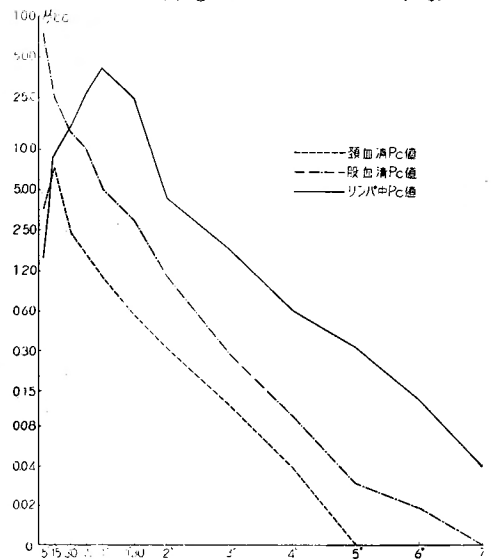
り5~6時間迄有効を保ち, 平均値では約45分で頸血清中 Pc 値を, また1時間で股血清中Pc値を凌いで最高5.13μになり, 常に両者よりも高濃度を保つて減少し, 6時間0.02μとなり, 更に1時間長く証明された。

3) 3000μ/kgの場合(第22表, 第13図)
頸血清中Pc値は5~15分で最高値となり, 2~3時間迄有効値, 更に1時間長く証明された。

股血清の Pc 値は全例とも5分で最高値となり, 平均値では79.64μで頸血清よりも高値を保ちながら, 5時間0.02μとなり1時間後迄証明された。リンパ中の

第22表 前脛骨筋内注射時血中, リンパ中Pc濃度 3000μ/kg

家兎 体性	体液種類	各 時 間 に お け る Pc 濃 度 (μ/cc)											
		5'	15'	30'	45'	1.00	1.1 $\frac{1}{2}$	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
No.124 3.0 合	頸	6.20	3.50	1.10	0.34	0.23	0.11	0.05	+				
	股	44.00	40.00	17.50	2.70	2.00	1.00	0.25	0.06	0.03	+		
	リ	0.05	0.09	0.27	1.15	2.15	1.20	0.40	0.07	0.05	0.03	+	
No.125 2.8 早	頸	3.10	4.40	1.90	0.94	0.38	0.14	0.06	0.02	+			
	股	95.00	25.00	14.50	3.60	3.10	1.16	0.41	0.09	0.05	0.02	+	
	リ	0	0.38	2.20	12.40	35.00	6.20	3.10	1.10	0.30	0.05	0.02	+
No.126 2.0 合	頸	2.10	1.10	0.75	0.52	0.37	0.26	0.13	0.03	+			
	股	100.00	50.00	25.00	12.00	7.40	4.30	1.10	0.37	0.10	0.05	0.02	+
	リ	0.03	0.74	0.74	8.40	35.00	8.40	3.00	1.10	0.50	0.10	0.04	+
平均 2.6	頸	3.80	3.00	1.25	0.60	0.33	0.17	0.08	0.02	+			
	股	79.64	38.33	19.00	6.10	4.17	2.15	0.59	0.17	0.06	0.02	+	
	リ	0.03	0.40	2.26	7.32	24.05	5.37	2.20	0.76	0.28	0.06	0.02	+

第13図 前脛骨筋注射時血清、リンパ中Pc濃度
3000 μ /kg (No. 124. 125. 126平均)第14図 前脛骨筋注射時血清、リンパ中Pc濃度
4000 μ /kg (No. 135. 136. 137平均)第23表 前脛骨筋内注射時血中、リンパ中 Pc 濃度 4000 μ /kg

家兎 体性	体液種類	各 時 間 に お け る Pc 濃 度 (μ /cc)											
		5'	15'	30'	45'	1.00	1.1 $\frac{1}{2}$	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
No.135	頸	4.20	2.10	1.70	1.20	0.98	0.39	0.27	0.07	0.02			
2.2	股	100.00	42.00	25.00	17.50	12.00	6.20	2.10	0.40	0.10	0.03	0.02	+
合	リ	0.07	0.16	0.78	2.40	1.90	0.54	0.39	0.35	0.29	0.07	0.05	0.02
No.136	頸	4.50	12.40	1.15	0.65	0.34	0.24	0.15	0.03	0.02	0		
2.0	股	69.00	25.00	8.20	6.20	1.15	0.88	0.39	0.07	0.06	0.03	0.02	+
早	リ	4.40	25.00	39.00	78.00	100.00	69.00	8.70	2.00	0.78	0.54	0.26	0.08
No.137	頸	1.55	9.00	6.30	3.00	2.15	1.08	0.53	0.25	0.10	0.02	0	
2.5	股	63.00	9.80	7.40	6.30	3.00	1.75	1.08	0.39	0.13	0.04	0.02	+
合	リ	0.17	1.10	1.55	3.00	25.00	6.30	4.20	3.20	0.78	0.39	0.07	0.03
平均	頸	3.42	7.83	2.38	1.62	1.16	0.57	0.32	0.12	0.04	+		
2.23	股	77.33	25.60	13.53	10.00	5.38	2.94	1.19	0.29	0.10	0.03	0.02	
	リ	1.55	8.75	13.78	27.80	42.30	25.28	4.43	1.85	0.62	0.33	0.13	0.04

Pcは5～15分で出現し、30～45分で頸血清中Pcを更に60分で股血清中Pcを凌いで最高値となり、平均では5分0.03 μ より増して血清中Pc値を凌ぎ、1時間24.05 μ の最高値となり、この関係を保ち乍ら減じ、6時間0.02 μ 、7時間迄証明された。

4) 4000 μ /kgの場合 (第23表, 第14図)

頸血清中のPc値は5～15分で最高値、1～5時間で0.02 μ となり、平均では5分3.42 μ 15分で最高7.83 μ と

なり、4時間で0.05 μ 、5時間迄証明された。

股血清中のPc値は、全例とも5分で最高値を示し、平均77.33 μ で頸血清値を凌ぎ、この関係を保つて減じ5時間で0.02 μ 、7時間迄証明された。

リンパ中のPcは、5分で出現し、45～60分で最高となり、平均では5分で1.55 μ 、15分迄に頸血清中Pcを、30分で股血清中Pc値を凌いで、60分で最高4230 μ となり、その後は常に両者より高濃度を保ちながら減

じ7時間0.04μとなつた。これは更に1時間以上証明されるものと考えられる。

小 括

以下各注射単位毎の頸血清中、股血清中及びリンパ中Pcの最高濃度到達所要時間、最高値、有効値持続時間等について検討する。

本実験に於て、採取血液量は約32ccで全血量の約20%に当り、実験終了後の家兎は相当の衰弱をみせた。採取Pc量(第24表)は注射量の2.1~3.5%で、これに採取リンパ中のPc量を加えても、爾後のPc値及び持続時間に大きな影響があるとは考えられない。

1) 最高濃度到達時間(第25, 26表)

頸血清: 1000μ/kg, 2000μ/kg, 3000μ/kg 共に平均5分, 4000μ/kgでは平均15分で最高値に達した。即ち12例中11例が5~15分迄に最高値となり、注射単位による差異はない。

股血清: 全注射単位共に平均5分で最高値に達し

た。即ち12例中10例が5分, 2例が15分で最高値に達し注射単位による差異は見出しえない。

リンパ: 1000μ/kg では平均45分, 2000μ/kg, 3000μ/kg, 4000μ/kg では平均60分で最高値になった。即ち45分が3例, 60分が9例で最も多く、60分迄に全例とも最高値となつた。この場合にも注射単位による差異を見出し得なかつた。

以上頸血清、股血清中Pcが同時に最高値に達するもの7例、頸血清が遅れるもの5例で頸血清中の最高値出現時間が稍遅れる傾向にある。これは注射Pcの血清蛋白吸着、血液稀釈の程度より考えて当然のことであろう。さらに股血清中Pcとリンパ中Pcのそれを比べると、大部分に於て後者が約1時間以内遅い。即ち最高値となる時間的關係は股血清、頸血清、リンパの順である。

2) 最高濃度(第25, 27表, 第15図)

頸血清: 1000μ/kgでは平均値最高0.93μ, 最高値平均

第24表 前脛骨筋内注射時採血量中Pc量(μ)

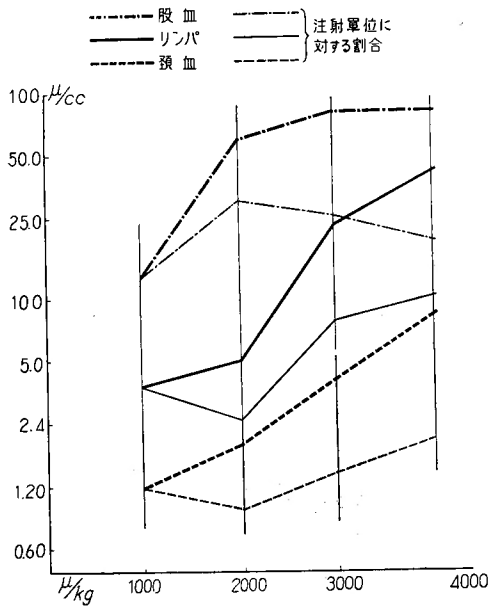
注射単位(μ)	体重平均(kg)	注射量(μ)	頸血濃度計(μ)	股血濃度計(μ)	頸+股計	採取血中Pc量(μ)	注射量への割合
1000	2.17	2170	2.17	28.50	30.67	46.0	2.12%
2000	2.77	5540	5.09	130.49	135.58	198.0	3.57%
3000	2.60	7800	9.25	150.23	159.48	240.0	3.10%
4000	2.23	8920	17.47	136.41	153.88	230.0	2.60%

1回採取量 1.5cc

第25表 前脛骨筋内注射時小括表

注射単位 μ/kg (例数)	体液種類	最高濃度到達時間(分)				最 高 濃 度 (μ/cc)				有効濃度持続時間			
		実 測 値		平 均		実 測 値		平 均 A (B)		実 測 値		平 均	
1000 (3)	頸	15'	15'	5'	5'	1.00	0.40	2.20	1.20 (0.93)	2.00	2.00	3.00	2.00
	股	5'	15'	5'	5'	6.80	8.00	25.00	13.27 (11.50)	5.00	4.00	5.00	5.00
	リ	15'	30'	60'	45'	7.00	3.00	1.50	3.83 (2.71)	6.00	5.00	6.00	6.00
2000 (3)	頸	45'	5'	5'	5'	1.00	2.30	2.50	1.93 (1.63)	4.00	3.00	3.00	3.00
	股	15'	5'	5'	5'	50.00	105.00	28.00	61.00 (59.33)	5.00	4.00	6.00	5.00
	リ	60'	60'	60'	60'	4.50	7.50	3.40	5.13 (5.13)	5.00	6.00	6.00	6.00
3000 (3)	頸	5'	15'	5'	5'	6.20	4.40	2.10	4.23 (3.80)	2.00	3.00	3.00	3.00
	股	5'	5'	5'	5'	44.00	95.00	100.00	79.64 (79.64)	4.00	5.00	6.00	5.00
	リ	60'	60'	60'	60'	2.15	35.00	35.00	24.05 (24.05)	5.00	6.00	6.00	6.00
4000 (3)	頸	5'	15'	15'	15'	4.20	12.40	9.00	8.53 (7.83)	4.00	4.00	5.00	4.00
	股	5'	5'	5'	5'	100.00	69.00	63.00	77.33 (77.33)	6.00	6.00	6.00	6.00
	リ	45'	60'	60'	60'	2.40	100.00	25.00	42.17 (42.30)	7.00	7.00	7.00	7.00

A: 最高濃度平均 B: 平均値最高濃度

第15図 前脛骨筋内注射時血中、リンパ中Pc
最高濃度および注射単位に対する比

第26表 最高濃度到達時間、前脛骨筋注射時

体液	注射単位 (μ)	5'	15'	30'	45'	60'	1½
頸 血	1000	1	2				
	2000	2			1		
	3000	2	1				
	4000	1	2				
	計	6	5		1		
股 血	1000	2	1				
	2000	2	1				
	3000	3					
	4000	3					
	計	10	2				
リ ン パ	1000				2	1	
	2000					3	
	3000					3	
	4000				1	2	
	計				3	9	

第27表 前脛骨筋内注射時最高濃度及び注射単位に対する比

注射単位(μ/kg)	頸 血		股 血		リ ン パ	
	μ/cc	注射単位に 対する比	μ/cc	注射単位に 対する比	μ/cc	注射単位に 対する比
1000	1.20	1.20	13.22	13.20	3.63	3.63
2000	1.93	0.96	61.00	30.50	5.13	2.56
3000	4.23	1.41	79.64	26.55	24.05	8.01
4000	8.53	2.13	77.33	19.33	42.47	10.61

注射単位 (μ)	1000μ/kgに対する比			各注射単位毎の比		
	頸	股	リ	頸	股	リ
1000	1	13	4	1	12	3
2000	2	60	5	1	30	2.5
3000	4	80	24	1	15	5
4000	8	80	40	1	10	5

1.20μ, 2000μ/kgでは平均値最高1.63μ, 最高値平均1.93μ, 3000μ/kgでは平均値最高3.80μ, 最高値平均4.23μ, 4000μ/kgでは平均値最高7.83μ, 最高値平均8.53μである。

以上の様に注射量が増すに従つて、平均最高値、最高値平均も1.20; 1.93; 4.23; 8.53即ち1.0; 1.6; 3.5; 7.1のように次第に増すが、最高濃度の注射単位に対する比率も各々1.20, 0.96, 1.41, 2.13と増加し、注射量の多いほど最高値は高い。

股血清：1000μ/kgでは最高濃度は平均値最高11.50μ最高値平均13.23μ, 2000μ/kgでは平均値最高59.33μ最高値平均61.00μ, 3000μ/kgでは平均値最高, 最高平均共74.69μ, 4000μ/kgでは両者共77.33μである。以上の様に注射量が増すと共に、平均値最高, 最高平均値とも13.22; 61.00; 79.64; 77.33即ち1.0; 4.5; 6.0; 6.0の割合に増加するが、2000μ/kg, 3000μ/kg, 4000μ/kgでは大差がない。上記の結果と注射量との割合は、最高値平均では注射量の13.20, 3050, 26.55, 19.33となり、注射量の割に効果的であるのは2000μ/kg注射の場合である。

リンパ：1000μ/kgでは平均値最高3.50μ, 最高値平均3.63μ, 2000μ/kgでは両者共に5.13μ, 3000μ/kgでは両者共に24.05μ, 4000μ/kgでは平均値最高42.30μ最高値平均42.47μとなり、注射単位を増すにつれ平均値最高, 最高値平均は3.63; 5.13; 24.05; 42.47即ち1.0; 1.4; 6.6;

11.6の割合に増した。注射量と最高値平均との関係は3.63, 2.56, 8.01, 10.61となり、注射量の増すと共に、最高値は高く、平均値最高に就いても同様である。

最高濃度の比（第27表）を求めると、各体液で注射単位の比率以上に濃度が増す傾向にあることがわかつた。また頸血，股血，リンパに就いて頸血中濃度を1.0とすると，股血中では約10～20倍，リンパ中では約3～5倍位の濃度を示していることがわかる。勿論これは最高濃度に関してだけのことであるが，兎に角前脛骨筋に注射されたPcは，リンパ中の数倍量が局所を支配する股静脈中に直接吸収運搬されるものと考えられる。而も石山氏によれば股静脈血流量は，リンパの約48倍もあり，従つて吸収されたPcの稀釈度の多いことから考えると，実際には大部分が血液中に吸収運搬されるものであると考えてよい。

3) 有効値持続時間（第25, 28表）

頸血清での平均値では注射単位順に2時間，3時間，3時間，4時間と，夫々Pcを0.02μ/cc以上に証明し，各例共その後約1時間に亘り証明可能であつた。股血清でも平均値では順に5時間，5時間，5時間，6時間，と夫々Pcを0.02μ/cc以上に証明し，各例共その後約1時間に亘り証明可能であつた。

またリンパ中では1000μ/kg, 2000μ/kg, 3000μ/kg, 共に平均6時間，4000μ/kg では7時間と，夫々Pcを

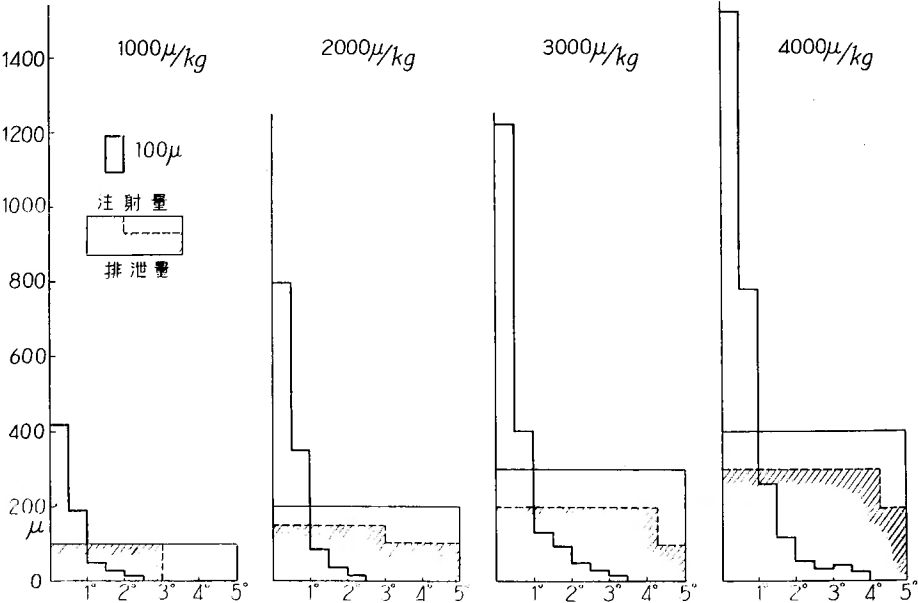
第28表 有効濃度持続時間前脛骨筋内注射時

体液	注射単位 (μ)	2°	3°	4°	5°	6°	7°
頸血	1000	2	1				
	2000		2	1			
	3000	1	2				
	4000			2	1		
股血	1000			1	2		
	2000			1	1	1	
	3000			1	1	1	
	4000					3	
リンパ	1000				1	2	
	2000				1	2	
	3000				1	2	
	4000						3

0.02μ/cc以上に証明し，その後約1時間またはそれ以上に亘つて証明可能であつた。

以上のことから，各注射単位毎に頸血清，股血清，リンパ中のPc有効濃度持続時間をみると，股血清中Pcは頸血清中Pcよりも2～3時間長く，リンパ中Pcは股血清中Pcよりも更に1時間長いことを知つた。また頸血清では，注射単位の増加と共に有効値持続時間は2時間，3時間，3時間，4時間と増すが，注射量の増量とは量的に一致しない。股血清及びリンパ中

第16図 前脛骨筋内注射時尿中Pc排泄量（1kg換算）



第29表 前脛骨筋内注射時尿中Pc排泄量 1000 μ /kg

家兎 番号	体 重 (kg)	注射量 (μ)	各時間におけるPc量(μ /cc)及び%										総排泄量 (μ)	総排泄 (%)
			0~1/2	1/2~1.00	1.00~1.1 $\frac{1}{2}$	1.1 $\frac{1}{2}$ ~2.00	2.00~2.1 $\frac{1}{2}$	2.1 $\frac{1}{2}$ ~3.00	3.00~3.1 $\frac{1}{2}$	3.1 $\frac{1}{2}$ ~4.00	4.00~4.1 $\frac{1}{2}$	4.1 $\frac{1}{2}$ ~5.00		
104	2.3	2300	968.00 (42.10)	502.80 (21.86)	92.40 (4.01)	46.08 (2.00)	20.16 (0.87)	12.00 (0.52)	3.40 (0.15)	1.35	0.38		1656.97	72.04
105	2.3	2300	958.80 (41.69)	480.00 (20.87)	123.20 (5.35)	59.00 (2.56)	23.36 (1.01)	10.79 (0.47)	1.77 (0.07)	2.05 (0.08)	2.66 (0.11)	1.36 (0.05)	1662.99	72.30
107	2.7	2700	1140.00 (42.22)	374.00 (13.85)	117.60 (4.36)	39.00 (1.44)	23.20 (0.86)	6.30 (0.23)	7.50 (0.28)	3.30 (0.12)	3.60 (0.13)	3.92 (0.14)	1718.42	63.64
排 泄 量 平 均			1022.30	452.30	111.10	48.03	22.24	9.69	4.22	2.23	2.21		1679.46	
排 泄 % 平 均			42.01	18.59	4.57	1.97	0.91	0.40	0.17	0.09	0.09	0.07		69.02
各時間の排泄%			60.81	26.99	6.61	2.86	1.32	0.58	0.25	0.12	0.12	0.10		
総 排 泄 %			(計)	(87.80)	(94.41)	(97.27)	(98.59)	(99.17)	(99.42)	(99.54)				(100.00)

第30表 前脛骨筋内注射時尿中Pc排泄量 2000 μ /kg

家兎 番号	体 重 (kg)	注射量 (μ)	各時間におけるPc量(μ /cc)及び%										総排泄量 (μ)	総排泄 (%)
			0~1/2	1/2~1.00	1.00~1.1 $\frac{1}{2}$	1.1 $\frac{1}{2}$ ~2.00	2.00~2.1 $\frac{1}{2}$	2.1 $\frac{1}{2}$ ~3.00	3.00~3.1 $\frac{1}{2}$	3.1 $\frac{1}{2}$ ~4.00	4.00~4.1 $\frac{1}{2}$	4.1 $\frac{1}{2}$ ~5.00		
111	2.7	5400	2347.30 (43.47)	684.00 (12.66)	189.00 (3.50)	72.00 (1.33)	20.60 (0.38)	4.70 (0.09)	7.20 (0.13)	4.99 (0.09)	1.89 (0.03)		3331.68	61.70
112	2.45	4900	2448.00 (49.96)	622.60 (12.70)	160.60 (3.27)	68.48 (1.39)	23.46 (0.47)	46.35 (0.94)	20.48 (0.42)	9.72 (0.20)	8.11 (0.16)		3407.80	69.55
113	2.75	5500	1642.00 (29.86)	1100.00 (20.00)	224.20 (4.07)	93.44 (1.70)	28.16 (0.51)	40.50 (0.74)	10.14 (0.18)	6.40 (0.12)	13.50 (0.24)		3158.34	57.24
114	2.6	5200	1850.00 (35.57)	1200.00 (23.08)	302.00 (5.80)	158.60 (3.05)	92.40 (1.78)	39.68 (0.76)	23.56 (0.45)	16.32 (0.32)	8.40 (0.16)	8.37 (0.16)	3699.33	71.14
排 泄 量 平 均			2071.82	901.65	218.95	98.13	41.15	32.81	15.34	9.36	7.97		3399.29	
排 泄 % 平 均			39.71	17.11	4.17	1.87	0.78	0.62	0.29	0.18	0.15			64.91
各時間の排泄%			61.17	26.36	6.42	2.88	1.20	0.96	0.45	0.28	0.23			
総 排 泄 %			(計)	(87.53)	(93.95)	(96.83)	(98.03)	(98.99)	(99.44)	(99.72)				(100.00)

末梢リンパ中の濃度及びすべリンの注射量

第31表 前脛骨筋内注射時尿中Pc排泄量 3000 μ /kg

家兎 番号	体 重 (kg)	注射量 (μ)	各時間におけるPc量(μ /cc)及び%										総排泄量 (μ)	総排泄 (%)
			0~1/2	1/2~1.00	1.00~1.1/2	1.1/2~2.00	2.00~2.1/2	2.1/2~3.00	3.00~3.1/2	3.1/2~4.00	4.00~4.1/2	4.1/2~5.00		
121	2.7	8100	4290.00 (52.96)	682.50 (8.43)	158.84 (1.96)	41.65 (0.50)	16.35 (0.20)	10.62 (0.13)	6.20 (0.08)	3.42 (0.04)	2.50 (0.03)	1.33 (0.02)	5216.71	64.40
122	2.2	6600	2380.00 (36.06)	1190.00 (18.03)	450.00 (6.82)	160.00 (2.42)	140.40 (2.13)	59.15 (0.89)	36.16 (0.55)	15.40 (0.23)	5.33 (0.08)		4436.44	67.22
123	2.05	6150	2044.80 (33.25)	830.00 (13.49)	300.00 (4.88)	400.00 (6.50)	180.00 (2.92)	115.20 (1.88)	25.20 (0.40)	22.55 (0.30)	8.40 (0.13)		3926.15	63.84
排 泄 量 平 均			2904.93	900.83	302.95	201.65	112.25	61.66	22.52	13.77	5.42		4526.43	
排 泄 % 平 均			40.78	13.32	4.55	3.16	1.75	0.97	0.34	0.19	0.08			65.15
各時間の排泄%			62.59	20.44	6.99	4.85	2.69	1.49	0.52	0.29	0.12			
総 排 泄 %			(計)	(83.03)	(90.02)	(94.87)	(97.56)	(99.05)	(99.57)	(99.86)				(100.00)

第32表 前脛骨筋内注射時尿中Pc排泄量 4000 μ /kg

家兎 番号	体 重 (kg)	注射量 (μ)	各時間におけるPc量(μ /cc)及び%										総排泄量 (μ)	総排泄 (%)
			0~1/2	1/2~1.00	1.00~1.1/2	1.1/2~2.00	2.00~2.1/2	2.1/2~3.00	3.00~3.1/2	3.1/2~4.00	4.00~4.1/2	4.1/2~5.00		
131	2.0	8000	2739.00 (34.24)	1812.50 (22.65)	792.00 (9.90)	296.40 (3.70)	72.50 (0.91)	24.30 (0.30)	57.00 (0.71)	37.80 (0.47)	13.50 (0.17)	41.40 (0.52)	5890.40	73.63
132	1.9	7000	2065.60 (27.44)	1225.00 (16.11)	539.60 (7.10)	226.80 (2.99)	99.00 (1.30)	63.00 (0.83)	27.54 (0.36)	23.40 (0.31)	11.20 (0.15)	9.10 (0.12)	4310.24	56.71
133	2.85	11400	5122.00 (44.93)	1792.00 (15.72)	864.00 (7.58)	597.40 (5.24)	260.00 (2.28)	104.00 (0.91)	187.20 (1.64)	84.00 (0.73)	39.00 (0.34)	39.00 (0.34)	9088.60	79.72
134	2.4	9000	4400.00 (45.83)	2350.00 (24.48)	294.50 (3.07)	69.52 (0.72)	50.40 (0.52)	29.38 (0.31)	17.64 (0.19)	8.26 (0.08)	5.25 (0.05)	3.57 (0.03)	7228.54	75.30
排 泄 量 平 均			3586.65	1794.87	622.52	297.53	120.48	55.17	72.34	38.37	17.24	23.26	6629.44	
排 泄 % 平 均			38.11	19.74	6.91	3.16	1.25	0.59	0.72	0.40	0.18	0.25		71.34
各時間の排泄%			53.42	27.67	9.69	4.43	1.75	0.83	1.01	0.56	0.25	0.35		
総 排 泄 %			(計)	(81.09)	(90.78)	(95.21)	(96.26)	(97.79)	(98.80)	(99.36)	(99.61)			(100.00)

では1000 μ /kg, 2000 μ /kg, 3000 μ /kg と増しても, 持続時間は各5時間, 6時間で変化なく, 4000 μ /kgで6時間, 7時間となるだけで, これに0.02 μ /cc以下の証明時間を考慮しても, 時間の延長を指標とした場合には, 余り効果的ではなく, 一定の限界があることを知った。

第3節 尿中Pc排泄に就いて

Pc, G, Naを1kg当り1000 μ , 2000 μ , 3000 μ , 4000 μ の割合に家兎前脛骨筋内に注射し, 各30分毎のカテーテル尿を採取計量し, 100°C 3分加熱の後, 10倍稀釈のものと共に重層法によりPc値を測定比較した。

1) 1000 μ /kgの場合(第29表, 第16図)

平均値で30分毎に1022.30 μ (42.01%), 452.30 μ (18.59%) 111.10 μ (4.57%)と減じ, 総計では1679.46 μ (69.02%)が排泄された。総排泄量69.62%に対する30分毎の排泄率は順に68.81%, 26.99%, 6.61%と減じ, 1½時間では計94.41%と大部分が排出され, 家兎体重1kgに対する排泄量平均は約390 μ である。

2) 2000 μ /kgの場合(第30表, 第16図)

平均値で30分毎に2071.82 μ (39.71%), 901.65 μ (17.11%), 218.95 μ (4.17%)と減じ, 総計では平均3399.29 μ (64.91%)が排泄された。総排泄量64.91%に対する30分毎の排泄率は順に61.7%, 26.36%, 6.42%と減じ, 1½時間で計93.5%と大部分が排泄され, 体重1kgに対する排泄量平均は1299.06 μ である。

3) 3000 μ /kgの場合(第31表, 第16図)

平均値で30分毎に2904.93 μ (40.78%), 900.83 μ (13.32%), 302.95 μ (4.55%)と減じ, 総計では平均4526.43 μ (65.15%)が排泄された。総排泄量に対する30分毎の排泄率は順に62.59%, 20.44%, 6.99%と減じ, 1½時間で計90.02%, 2時間で94.87%が排泄され, 体重1kgに対する排泄量平均は1954.62 μ である。

4) 4000 μ /kgの場合(第32表, 第16図)

平均値で30分毎に3586.65 μ (38.11%), 1794.87 μ (19.

74%), 622.52 μ (6.91%)と減じ, 総計では平均6629.44 μ (71.34%)が排泄された。総排泄量71.34%に対する30分毎の排泄率は, 順に53.42%, 27.67%, 9.67%と減じ, 1½時間で計95.21%が排泄され, 体重1kgに対する排泄量平均は2853.66 μ である。

小 括

各注射単位に於て夫々69.33%, 64.95%, 65.13%, 71.32% 平均67.68%が排泄されたが, 総排泄量に対する各30分毎の排泄率は注射単位順に30分で60.81%, 61.17%, 62.59%, 51.32%, 即ち53~63%, 1時間で87.80%, 87.53%, 83.05%, 81.09%, 即ち81~88%, 1½時間では94.41%, 93.95%, 90.02%, 90.78%即ち90~94%と全例90%以上, 更に2時間では97.27%, 96.83%, 94.87%, 95.21%即ち95~97%が排出された。

注射全例1時間以内にその排泄量の80%以上が, また1½時間以内に90%以上とその大部分が排泄された。体重1kg宛排泄量は注射単位と平行し, 693.30 μ , 1299.06 μ , 1954.62 μ , 2853.66 μ と算術級数的に増した。

第4節 考 按

1) 各注射単位の一般傾向として, 頸血清中Pcは5~15分で最高値となり, 股血清中Pc値は殆ど全例が5分で頸血清中より著しく高値の最高値で現われ, 常に頸血清中Pcより高濃度を保つて, 而も前者より2~3時間長く有効値を保っている。リンパ中Pcは5~15分で前2者よりも低値に現われ, 次第に増して頸血清中Pc, 股血清中Pc値を凌ぎ, 45~60分で最高値となつて, この関係を保つて減少し, 股血清中より約1時間長く有効値を保っている。

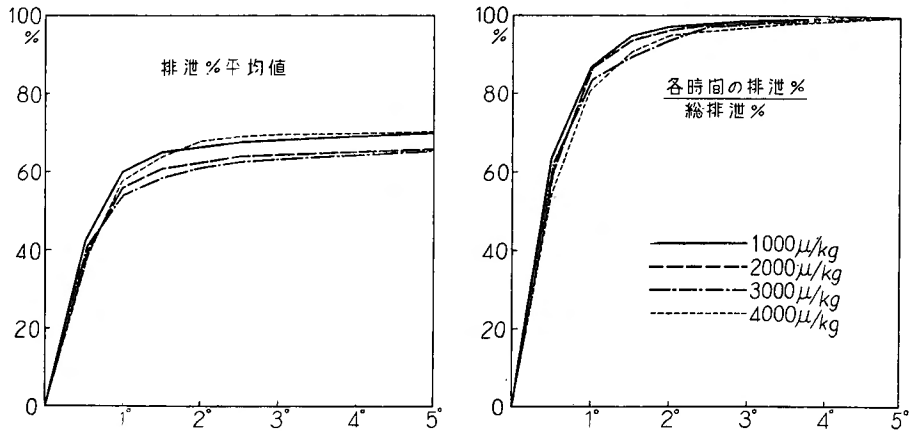
2) 最高値に関しては注射単位に関係なく, 頸血清中Pc値を1.0とすると, リンパ中Pcは約3.0~5.0, 股血清中Pcは約10~20の範囲にある。

3) 有効値持続時間は, 1000 μ /kgより4000 μ /kgと, 注射量を増しても頸血中では2時間が4時間に, 股血清中では5時間が6時間に, リンパ中では6時間が7

第33表 前脛骨筋内注射時尿中排泄Pc%

注射単位 (μ)	1 kg 換 算 値		各時間の排泄%		総 排 泄 %		
	排 泄 %	排 泄 量 (μ)	30'	60'	1½	2 ^o	2½
1000	69.33	693.30	60.81	87.80	94.41	97.27	98.55
2000	64.95	1299.06	61.17	87.53	93.95	96.83	98.03
3000	65.13	1951.62	62.59	83.03	90.02	94.87	97.56
4000	71.32	2853.66	53.42	81.09	90.78	95.21	96.96
	67.68		53~63	81~88	90~94	95~97	97~99

第17図 前脛骨内注射時尿中Pc排泄%の時間的推移



時間に延長するだけで、注射単位増加による持続時間の延長はあまり望まれない。これは尿中 Pc 排泄が殆ど1½時間以内で、総排泄量の90~95%も行われることから妥当なことと思われる。

前述の様に血流量、リンパ流量による Pc の稀釈度を考慮すると、筋肉注射では主に血液内吸収が大部分で、リンパ道吸収は少ないことが推察され、注射局所には実測以上のPc が長く停滞するものと考えられる。

以上のように Pc 濃度最高値、有効値持続時間等を考慮すれば、2000μ/kg~3000μ/kg 以上に局所注射量を増加させても、それだけの効果は望めないであろう。

第4章 前脛骨筋内注射 P.V.P.-Pcの血 清中及びリンパ中に於ける推移

及び尿中排泄について

第1節 緒言

前章に於て、われわれは局所注射では最高濃度、有効値持続時間を考慮すれば 2000μ/kg~3000μ/kg の場合が有利であるし、また尿中排泄 Pc 量が早期に大量であることから、有効値持続時間の延長には自ら制限があることを知った。従来 Pc 血中滞留遷延法も種々考えられ、吸収遷延法として油蠟 Pc、プロカイン Pc 法が生れ、排除遷延法としてDiodrast、パラミノ馬尿酸、Caronamide 等に就いての研究があり、特に Caronamideに就いて白羽、稲岡、勝田、石山の追試がある。

私は高分子 P.V.P. (Polyvinylpyrrolidon)に下記の様に Dépot 作用があることに着目し、これが Pcの血

第34表 前脛骨筋内注射時血中、リンパ中 Pc 濃度 1000μ/kg (P.V.P.)

家 兎 体 性	体 液 種 類	各 時 間 に お け る Pc 濃 度 (μ/cc)											
		5'	15'	30'	45'	1.00	1½	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
No. 204 2.0 ♂	股	14.00	7.20	3.20	0.55	0.42	0.35	0.24	0.08	0.05	0.02	+	
	リ	+	0.10	1.55	5.00	11.50	1.10	0.76	0.38	0.15	0.06	0.03	+
No. 205 2.4 ♀	股	21.00	2.10	0.42	0.07	0.04	0.03	+					
	リ	0.18	0.49	0.27	0.09	0.05	0.04	0.02	+				
No. 206 2.3 ♂	股	5.60	3.50	2.70	2.00	0.50	0.23	0.08	0.03	+			
	リ	0.18	0.46	0.56	1.90	0.66	0.46	0.12	0.08	0.04	0.02	+	
平 均 2.23	股	13.53	4.27	2.11	0.87	0.32	0.20	0.11	0.04	0.02	+		
	リ	0.12	0.35	0.79	2.33	4.07	0.53	0.29	0.15	0.06	0.03	+	

中、リンパ中濃度、尿中排泄量及びその時間的關係に及ぼす影響を検した。

1940年Reppelにより創製されたP.V.P.は高分子のものは、パントカインの麻酔時間を約2倍に延長、X造影剤、Per-Ahrodilの作用を延ばし、ノボカイン吸収を遅らせること等が判り、引続きPc、SMの様な抗生物質その他の各種薬剤に対するDépot剤としての作用が発表された。

Pc、G、Naをベレストン(高分子P.V.P.液)に溶かし(以下P.V.P.-Pcと記す)前章と同じ様に前脛骨筋注射を行い、同様の項目に就いて比較検討した。Pc、G、NaはPeriston 1.0ccに20,000 μ を含む様に調製した。この量は50kg体重に換算すると2000 μ /kgで5.0cc、4000 μ /kgで10ccになる。

第2節 血清中及びリンパ中P.V.P.-Pc推移に就いて
注射方法は前章と全く同様であるが、採血量の關係から、頸静脈血清Pc値の測定は行わなかつた。

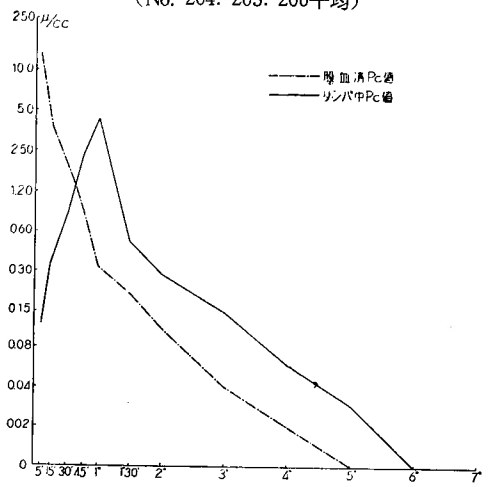
1) 1000 μ /kgの場合(第34表、第18図)

股血清Pcは3例共5分で最高値となり、平均では13.53 μ 、4時間では0.02 μ となり、5時間迄証明された。リンパ中Pcは3例共5分から証明され、1時間、15分、45分で最高値となり、これに前後して血中Pc値を凌ぎ、この關係を保つて次第に減じ、平均では5分で0.12 μ 、増量し乍ら45分近くで血清中Pcを凌ぎ、1時間値で最高4.07 μ になり、この關係を保つて減少、5時間値0.03 μ となり、6時間迄証明された。

2) 2000 μ /kgの場合(第35表、第19図)

股血清中Pc値は3例共5分で最高値になり、平均は39.00 μ 、5時間では0.02 μ となつて6時間迄証明され

第18図 前脛骨筋注射時血清、リンパ中Pc濃度
1000 μ /kg (P.V.P.)
(No. 204. 205. 206平均)



た。リンパ中Pcは5分で出現し、30~45分、1時間で最高値となり、平均では5分で0.54 μ 、後増量しながら45分では血中Pc値を凌いで最高値15.07 μ となり、後血清中より高濃度を保ちながら減じ、6時間0.02 μ となり、7時間迄証明された。

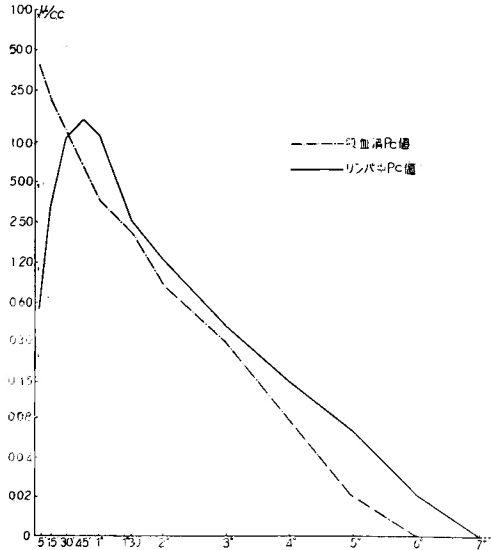
3) 3000 μ /kgの場合(第36表、第20図)

血清中Pcは3例共5分で最高値となり、平均48.67 μ 後次第に減じて5時間値0.04 μ となり、6時間迄証明された。リンパ中Pc値は5分で出現し、30分迄に血清Pc値を凌ぎ、30~45分で最高値となり、平均は5分で0.67 μ 30分で既に血清中Pcを凌ぎ、45分で最高の27.40 μ となり、後血清中Pcより高濃度を保ちながら減

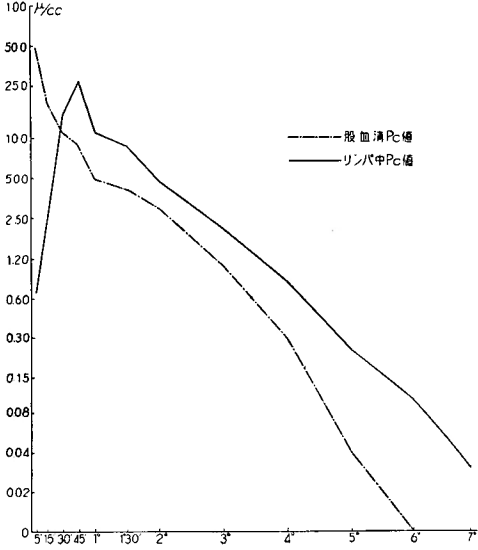
第35表 前脛骨筋内注射時血中、リンパ中Pc濃度 2000 μ /kg (P.V.P.)

家兎 体性 重	体液 種類	各時間におけるPc濃度 (μ/cc)											
		5'	15'	30'	45'	1.00	1½	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
No. 214 2.0 ♀	股	20.00	8.00	4.50	3.90	3.00	1.30	0.36	0.16	0.03	+		
	リ	0.80	4.60	7.00	4.60	3.20	1.50	0.52	0.25	0.06	0.02	+	
No. 215 2.2 ♂	股	58.00	42.00	20.00	13.00	6.00	4.50	1.90	0.70	0.20	0.08	0.02	
	リ	0.80	4.60	26.00	40.00	30.00	5.00	3.00	0.80	0.30	0.15	0.05	0.03
No. 216 2.6 ♂	股	39.00	18.00	12.00	8.00	2.40	0.61	0.23	0.04	+			
	リ	0.03	0.19	0.39	0.61	0.90	0.58	0.53	0.17	0.08	0.03	0.02	+
平均 2.27	股	39.00	22.67	12.17	8.30	3.80	2.14	0.83	0.30	0.08	0.02	+	
	リ	0.54	3.13	11.13	15.07	11.37	2.36	1.35	0.41	0.15	0.07	0.02	+

第19図 前脛骨筋注射時血清，リンパ中Pc濃度
2000 μ /kg (P.V.P.)
(No. 214. 215. 216平均)



第20図 前脛骨筋注射時血清，リンパ中Pc濃度
3000 μ /kg (P.V.P.)
(No. 224. 225. 226平均)



第36表 前脛骨筋内注射時血中，リンパ中 Pc 濃度 3000 μ /kg (P.V.P.)

家 兔 性	体 液 種 類	各 時 間 に お け る Pc 濃 度 (μ /cc)											
		5'	15'	30'	45'	1.00	1½	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
No. 224 2.2 ♀	股	46.00	24.00	16.00	12.50	8.00	7.20	6.20	2.60	0.80	0.07	0.02	
	リ	1.00	2.50	16.00	62.00	25.00	20.00	10.00	5.00	2.00	0.50	0.20	0.06
No. 225 2.4 ♂	股	52.00	17.50	13.00	10.00	5.80	4.20	2.30	0.54	0.08	0.02		
	リ	0.26	1.00	23.00	15.00	6.40	4.60	2.60	1.10	0.40	0.20	0.09	0.03
No. 226 2.5 ♂	股	48.00	18.00	5.20	4.60	1.55	1.15	0.27	0.10	0.03	0.02	+	
	リ	0.76	3.40	7.00	5.20	2.20	1.55	1.10	0.14	0.05	0.03	0.02	+
平 均 2.37	股	48.67	19.83	11.40	9.03	5.12	4.18	2.92	1.08	0.30	0.04	+	
	リ	0.67	2.30	15.33	27.40	11.20	8.72	4.57	2.08	0.82	0.24	0.10	0.03

少して、7時間0.03 μ になつた。これは少なくとも更に1時間又はそれ以上に証明されるものと考えられる。

4) 4000 μ /kgの場合 (第37表, 第21図)

血清中Pc値は3例共5分で最高濃度となり、平均63.33 μ 、次第に減じて6時間で0.04 μ となり、後約1時間は証明された。リンパ中Pc値は5分より出現して次第に増し、30分～1時間で最高値になつて血清中Pc値を凌ぎ、平均では5分2.62 μ で次第に増量して30分では血清中Pc値を凌ぎ、45分で最高値の48.58 μ とな

り、後常に高濃度を保つて7時間0.04 μ で終つた。8～9時間迄証明されるものと考えられる。この場合血清中最高値平均とリンパ中最高値平均とは大差を認めない。

小 括

以下注射単位毎の股血清中、リンパ中の最高濃度到達時間、最高値、有効値持続時間等を検討する。本実験に於ての採血量は約17ccで全血量の約10%であり、採血中Pc量は第38表のように注射量の1.5～3.0%で、これに採取リンパ中Pc量を加えても、以後のPc値持

第37表 前脛骨筋内注射時血中、リンパ中濃度 4000 μ /kg (P.V.P.)

家 体 性 重	体 液 種 類	各 時 間 に お け る Pc 濃 度 (μ /cc)											
		5'	15'	30'	45'	1.00	1.5	2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00
No. 234 2.3 ♀	股	52.00	40.00	30.00	22.00	19.00	6.20	4.00	2.70	1.20	0.25	0.09	0.03
	リ	6.25	10.00	23.00	120.00	160.00	40.00	20.00	8.00	2.50	1.00	0.38	0.10
No. 235 2.0 ♂	股	60.00	13.00	5.20	4.80	4.50	3.00	2.30	0.62	0.16	0.08	0.04	+
	リ	1.60	6.40	64.00	25.00	6.40	6.00	4.00	3.00	0.27	0.13	0.07	0.03
No. 236 2.2 ♂	股	78.00	39.00	12.00	3.80	1.50	0.61	0.07	0.02	+			
	リ	+	0.32	0.46	0.74	3.70	1.70	0.80	0.20	0.08	0.04	0.02	
平 均 2.17	股	63.33	30.67	15.73	10.20	8.33	3.27	2.12	1.10	0.45	0.11	0.04	+
	リ	2.62	5.57	29.15	48.58	36.70	15.90	8.27	3.73	0.95	0.39	0.16	0.04

第38表 前脛骨筋内注射時採血量中 Pc 量 (P.V.P.) (μ)

注 射 単 位 (μ)	平 均 体 重 (kg)	注 射 量 (μ)	血液濃度計 (μ)	採血中 Pc 量 (μ)	注射量への割合
1000	2.23	2230	21.47	32.2	1.44%
2000	2.27	4540	89.31	134.0	2.95%
3000	2.37	7110	102.57	154.0	2.16%
4000	2.17	8680	135.35	207.0	2.39%

1 回採取血量 1.5cc

第39表 前脛骨筋内注射時小括表 (P.V.P.)

注射単位 μ /kg (例数)	体 液 種 類	最高濃度到達時間 (分)				最 高 濃 度 (μ /cc)				有効濃度持続時間			
		実 測 値			平均	実 測 値			平 均 A (B)	実 測 値			平均
1000 (3)	股	5'	5'	5'	5'	14.00	21.00	5.60	13.53(13.53)	5.00	1.30	3.00	4.00
	リ	60'	15'	45'	60'	11.50	0.49	1.90	4.63 (4.07)	6.00	2.00	5.00	5.00
2000 (3)	股	5'	5'	5'	5'	20.00	58.00	39.00	39.00(39.00)	4.00	6.00	3.00	5.00
	リ	30'	45'	60'	45'	7.00	40.00	0.90	15.97(15.07)	5.00	7.00	6.00	6.00
3000 (3)	股	5'	5'	5'	5'	46.00	52.00	48.00	48.67(46.7)	6.00	5.00	5.00	5.00
	リ	45'	30'	30'	45'	62.00	23.00	7.00	30.67(27.40)	7.00	7.00	6.00	7.00
4000 (3)	股	5'	5'	5'	5'	52.00	60.00	78.00	63.33(63.33)	7.00	6.00	3.00	6.00
	リ	45'	30'	60'	45'	120.00	64.00	3.70	62.57(48.58)	7.00	7.00	6.00	7.00

A : 最高濃度平均 B : 平均値最高濃度

続時間に大きな影響があるとは考えられない。

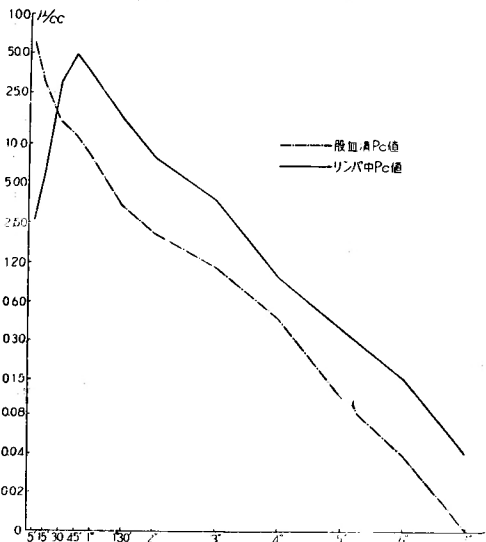
1) 最高値到達時間 (第39表, 第40表)

股血清: 各注射単位の全例が5分で最高値を示した。

リンパ: 1000 μ では平均値で60分, 2000 μ , 3000 μ ,4000 μ は何れも平均45分で最高値を示した。即ち12例中15分が1例, 30分, 45分共に4例, 60分が3例で、股血清中 Pc より約60分以内遅れて最高値を示し、注射濃度による差異を見出し得ない。

2) 最高濃度 (第39表, 41表, 第22図)

第21図 前脛骨筋注射時血清、リンパ中Pc濃度
4000 μ /kg (P.V.P.)
(No. 234. 235. 236平均)



第40表 最高濃度到達時間前脛骨筋
注射時 (P.V.P.)

体液	注射単位 (μ)	5'	15'	30'	45'	60'	1½
股 血	1000	3					
	2000	3					
	3000	3					
	4000	3					
	計	12					
リン パ	1000		1		1	1	
	2000			1	1	1	
	3000			2	1		
	4000			1	1	1	
	計		1	4	4	3	

股血清：平均値最高平均共に各注射単位順に13.53 μ , 39.00 μ , 48.67 μ , 63.33 μ である。以上の様に注射量が増すと共に最高値は次第に増加して、この比は2.5; 8.0; 9.5; 12.5となり、これと注射単位の割合は、順に注射量の13.53, 19.50, 16.22, 15.83となり、2000 μ /kgの場合が最高で3000 μ /kg 4000 μ /kgと減少した。

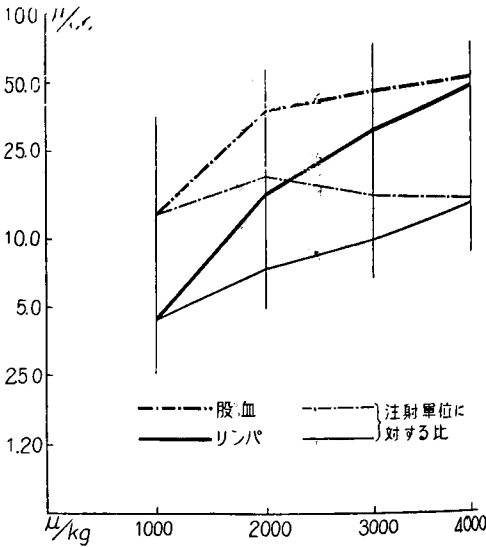
リンパ：1000 μ /kgでは平均値最高4.07 μ , 最高値平均4.63 μ , 2000 μ /kgでは平均値最高15.07 μ , 最高値平均15.97 μ , 3000 μ /kgでは平均値最高27.40 μ , 最高値平均30.67 μ , 4000 μ /kgでは平均値最高48.58 μ , 最高値平均62.57 μ である。

第41表 前脛骨筋内注射時最高単位及び
注射単位に対する比 (P.V.P.)

注射単位 (μ /kg)	股 血		リンパ	
	μ /cc	注射単位に 対する比	μ /cc	注射単位に 対する比
1000	13.53	13.53	4.63	4.63
2000	39.00	19.50	15.97	7.98
3000	48.67	16.22	30.67	10.22
4000	63.33	15.83	62.57	15.64

注 射 単 位 (μ)	股	リ
1000	2.5	1.0
2000	8.0	3.0
3000	9.5	6.0
4000	12.5	12.5

第22図 前脛骨筋内注射時血中、リンパ中Pc最
高濃度および注射単位に対する比 (P.V.P.)



以上の様に注射量が増すにつれて平均値最高、最高値平均は順に増加し、その比は前者が1.0; 3.0; 6.0; 12.5後者が1.6; 3.0; 5.5; 9.5である。上記を換算すると順に最高値平均4.63, 7.98, 10.22, 15.64となり、即ち注射量の比以上に最高値は増加する。

各注射単位毎に血中及びリンパ中のPc最高値平均を比較すると、注射単位が増すと共に、リンパ中最高濃度が血清中のそれに近づく。またNo. 224, 234, 235, の様に血中のPc最高値よりリンパ中の最高値の大きいものもある。

血液、リンパの稀釈度から考え、血液中に運ばれるPc量は多いが、なおリンパ中への運搬Pcが次第に増し、殊に高単位注射の場合には著しいことを知ることが出来る。

3) 有効値持続時間 (第39, 42表)

第42表 有効濃度持続時間, 前脛骨筋内注射時 (P.V.P.)

体液	注射単位 (μ)	1½	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°
股血	1000	1		1		1			
	2000			1	1		1		
	3000					2	1		
	4000			1			1	1	
リンパ	1000		1			1	1		
	2000					1	1	1	
	3000						1	1	1
	4000						1	1	1

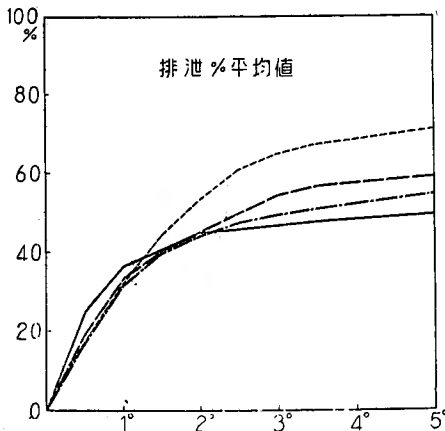
(8時間値は推定)

股血清: 1000μでは平均4時間, 2000μでは平均5時間, 3000μで平均5時間, 4000μで平均6時間と夫々Pc値を0.02μ/cc以上に証明し, その後約1時間に亘って証明が可能である。

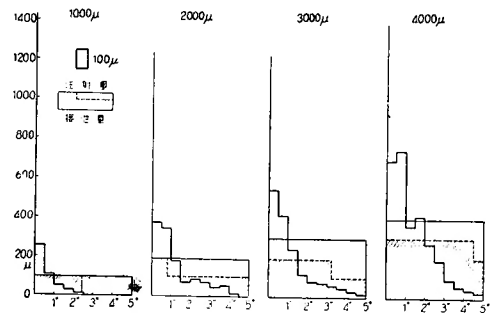
リンパ: 1000μでは平均5時間, 2000μでは平均7時間と夫々Pcを0.02μ/cc以上に証明して, その後約1時間またはそれ以上に証明可能である。又3000μ, 4000μの場合には有効値8時間と推定される。P.V.P.-Pc高単位の注射によつて, リンパ中持続時間は少し延長するものと考えてはよい。

第3節 尿中P.V.P.-Pc排泄に就いて

第24図 前脛骨筋内注射時尿中Pc排泄%の時間的推移 (P.V.P.)



第23図 前脛骨筋内注射時尿中Pc排泄量 (1kg換算) (P.V.P.)



P.V.P.-Pcを家兎前脛骨筋内に注射し, 測定法は前述と同様である。

1) 1000μ/kgの場合 (第43表, 第23図)

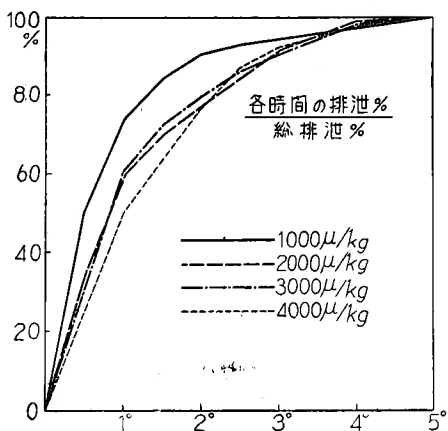
平均値では30分毎に453.17μ(25.23%), 203.67μ(11.19%), 99.50μ(5.34%)と減じ, 総計で906.40μ(49.72%)が排泄された。

総排泄量に対する30分毎の排泄率は, 順に50.87%, 22.47%, 10.67%と減じ, 1½時間で84.01%, 2時間で90.67%であり, 体重1kgに対する排泄量は約500μである。

2) 2000μ/kgの場合 (第44表, 第23図)

平均値では30分毎に923.00μ(19.23%), 720.27μ(14.80%), 339.77μ(7.06%)と減じ総計では2852.83μ(58.81%)が排泄された。総排泄量に対する30分毎の排泄率は, 順に34.10%, 25.20%, 12.27%と減じ, 1½時間では71.57%, 2時間で78.20% 3時間では91.90%であり体重1kgに対する排泄量は約1176μある。

3) 3000μ/kgの場合 (第45表, 第23図)



第43表 前脛骨筋内注射時尿中Pc排泄量 1000 μ /kg (P.V.P.)

家兎 番号	体 重 (kg)	注射量 (μ)	各時間におけるPc量(μ /cc)及び%										総排泄量 (μ)	総排泄 (%)
			0~1/2	1/2~1.00	1.00~1.1/2	1.1/2~2.00	2.00~2.1/2	2.1/2~3.00	3.00~3.1/2	3.1/2~4.00	4.00~4.1/2	4.1/2~5.00		
201	1.7	1700	496.00 (29.12)	169.00 (10.00)	54.00 (3.14)	23.65 (1.39)	13.50 (0.80)	3.78 (0.22)	5.92 (0.33)	5.10 (0.30)	4.37 (0.25)	1.50 (0.10)	776.62	45.68
202	1.7	1700	487.50 (28.68)	225.00 (13.23)	112.00 (6.57)	86.40 (5.08)	32.00 (1.88)	11.50 (0.68)	13.50 (0.79)	3.40 (0.20)	5.40 (0.32)	2.00 (0.12)	978.70	57.57
203	2.1	2100	376.00 (17.90)	217.00 (10.33)	132.50 (6.31)	78.75 (3.75)	25.20 (1.20)	9.44 (0.45)	90.00 (4.29)	17.00 (0.84)	12.00 (0.57)	6.00 (0.29)	963.89	45.90
排 泄 量 平 均			453.17	203.67	99.50	62.93	23.57	8.24	36.47	8.50	7.26	3.17	906.40	
排 泄 % 平 均			25.23	11.19	5.34	3.41	1.29	0.45	1.80	0.45	0.38	0.17		49.72
各時間の排泄%			50.87	22.47	10.67	6.66	2.60	0.90	3.80	0.93	0.80	0.33		
総 排 泄 %			(計)	(73.34)	(84.01)	(90.67)	(93.27)	(94.17)	(97.97)	(98.90)	(99.70)			(100.00)

第44表 前脛骨筋内注射時尿中Pc排泄量 2000 μ /kg (P.V.P.)

家兎 番号	体 重 (kg)	注射量 (μ)	各時間におけるPc量(μ /cc)及び%										総排泄量 (μ)	総排泄 (%)
			0~1/2	1/2~1.00	1.00~1.1/2	1.1/2~2.00	2.00~2.1/2	2.1/2~3.00	3.00~3.1/2	3.1/2~4.00	4.00~4.1/2	4.1/2~5.00		
211	2.5	5000	609.00 (12.18)	652.80 (13.05)	391.00 (7.82)	264.00 (5.28)	494.00 (9.88)	380.00 (7.60)	198.00 (3.96)	300.00 (6.00)	52.50 (1.05)	54.00 (1.08)	3395.30	67.91
212	2.0	4000	690.00 (17.25)	406.00 (10.15)	222.30 (5.56)	166.00 (2.60)	39.90 (0.99)	87.10 (2.18)	25.65 (0.64)	12.32 (0.31)	3.00 (0.08)	4.40 (0.11)	1596.67	39.92
213	2.6	5200	1470.00 (28.27)	1102.00 (21.19)	406.00 (7.81)	199.20 (3.83)	160.80 (3.09)	103.70 (1.99)	87.50 (1.68)	10.50 (0.20)	17.50 (0.33)	9.66 (0.19)	3566.51	68.59
排 泄 量 平 均			923.00	720.27	339.77	189.73	231.57	190.27	103.72	107.61	24.33	22.69	2852.83	
排 泄 % 平 均			19.23	14.80	7.06	3.90	4.65	3.92	2.09	2.17	0.49	0.46		58.81
各時間の排泄%			34.10	25.20	12.27	6.63	7.17	6.53	3.27	3.30	0.73	0.73		
総 排 泄 %			(計)	(59.30)	(71.57)	(78.20)	(85.37)	(91.90)	(95.17)	(98.47)	(99.20)			(100.00)

第45表 前脛骨筋内注射時尿中Pc排泄量 3000 μ /kg (P.V.P.)

家兎 番号	体 重 (kg)	注射量 (μ)	各 時 間 に お け る Pc 量 (μ /cc) 及 び (%)										総排泄量 (μ)	総排泄 (%)
			0~1/2	1/2~1.00	1.00~1.1 $\frac{1}{2}$	1.1 $\frac{1}{2}$ ~2.00	2.00~2.1 $\frac{1}{2}$	2.1 $\frac{1}{2}$ ~3.00	3.00~3.1 $\frac{1}{2}$	3.1 $\frac{1}{2}$ ~4.00	4.00~4.1 $\frac{1}{2}$	4.1 $\frac{1}{2}$ ~5.00		
221	2.0	6000	1191.00 (19.85)	777.00 (12.95)	460.00 (7.67)	239.00 (3.98)	187.60 (3.13)	183.00 (3.05)	110.00 (1.83)	89.10 (1.48)	22.00 (0.37)	5.00 (0.08)	3264.20	54.40
222	1.9	5700	1008.00 (17.68)	851.00 (14.93)	495.00 (8.68)	198.60 (3.48)	100.00 (1.75)	62.40 (1.09)	52.50 (0.92)	31.00 (0.54)	27.00 (0.47)	17.50 (0.31)	2843.00	49.88
223	1.9	5700	959.00 (16.83)	760.00 (13.33)	413.20 (7.25)	250.00 (4.38)	235.60 (4.13)	246.20 (4.32)	200.00 (3.51)	150.00 (2.63)	89.60 (1.57)	69.00 (1.21)	3372.60	59.17
排 泄 量 平 均			1052.67	796.00	456.07	229.20	174.40	163.87	120.83	90.03	46.20	30.50	3159.93	
排 泄 % 平 均			18.12	13.74	7.87	3.95	3.00	2.82	2.09	1.55	0.80	0.53		54.48
各時間の排泄 %			33.26	25.22	14.44	7.25	5.51	5.18	3.84	2.85	1.47	(0.97)		
総 排 泄 %			(計)	(58.48)	(72.92)	(80.17)	(85.68)	(90.86)	(94.70)	(97.55)	(99.02)			(100.00)

第46表 前脛骨筋内注射時尿中Pc排泄量 4000 μ /kg (P.V.P.)

家兎 番号	体 重 (kg)	注射量 (μ)	各 時 間 に お け る Pc 量 (μ /cc) 及 び %										総排泄量 (μ)	総排泄 (%)
			0~1/2	1/2~1.00	1.00~1.1 $\frac{1}{2}$	1.1 $\frac{1}{2}$ ~2.00	2.00~2.1 $\frac{1}{2}$	2.1 $\frac{1}{2}$ ~3.00	3.00~3.1 $\frac{1}{2}$	3.1 $\frac{1}{2}$ ~4.00	4.00~4.1 $\frac{1}{2}$	4.1 $\frac{1}{2}$ ~5.00		
231	1.7	6800	900.00 (13.23)	1224.00 (18.00)	612.00 (9.00)	896.00 (13.18)	576.00 (8.47)	420.00 (6.18)	312.00 (4.58)	147.20 (2.16)	60.20 (0.89)	43.00 (0.63)	5190.40	76.33
232	1.7	6800	1155.00 (16.99)	1302.00 (19.15)	621.00 (9.13)	586.00 (8.62)	640.00 (9.41)	512.00 (7.53)	162.00 (2.38)	98.00 (1.44)	140.00 (2.06)	82.00 (1.20)	5298.00	77.91
233	2.0	8000	1750.00 (21.88)	1500.00 (18.75)	787.50 (9.84)	725.00 (9.06)	266.80 (3.33)	28.60 (0.36)	13.44 (0.17)	19.50 (0.24)	2.60 (0.03)	1.50 (0.02)	5094.94	63.69
排 泄 量 平 均			1268.33	1342.00	673.50	735.67	494.27	320.20	162.48	88.23	67.60	42.17	5194.45	
排 泄 % 平 均			17.37	18.63	9.32	10.29	7.07	4.69	2.38	1.28	0.99	0.62		72.64
各時間の排泄 %			24.56	25.86	12.97	14.43	9.47	6.13	3.13	1.73	1.28	0.74		
総 排 泄 %			(計)	(50.42)	(63.39)	(77.82)	(87.29)	(93.42)	(96.55)	(98.28)	(99.56)			(100.00)

第47表 前脛骨筋内注射時尿中排泄 Pc % (P.V.P.)

注射単位 (μ)	1 kg 換算値		各時間の排泄 %			総排泄 %		
	排泄 %	排泄量 (μ)	30'	60'	1½	2°	2½	3°
1000	49.72	497.28	50.87	73.34	84.01	90.67	93.27	94.17
2000	58.80	1176.06	34.10	59.30	71.57	78.20	85.37	91.90
3000	54.80	1634.49	33.26	58.48	72.92	80.17	85.68	90.86
4000	72.64	2905.71	24.56	50.42	63.39	77.82	87.29	93.42
	58.91		25~50	50~73	63~84	78~91	85~93	91~94

平均値では30毎に1052.67 μ (18.12%), 796.00 μ (13.74%), 456.07 μ (7.87%)と減じ、総計では平均 3159.93 μ (54.48%)が排泄された。総排泄量に対する30分毎の排泄率は順に 33.26%, 25.22%, 14.44%と減じ、2時間で80.17%, 3時間で90.86%であり体重1 kgに対する排泄量は1634.49 μ である。

4) 4000 μ /kgの場合(第46表, 第23図)

平均値では30分毎に 1268.33 μ (17.37%), 1342.00 μ (18.63%), 673.50 μ (9.32%)と減じ、総計では平均 5194.45 μ (72.64%)が排泄された。総排泄量に対する30分毎の排泄率は順に24.56%, 25.86%, 12.97%と減じ、2時間で77.82%, 2½時間で87.29%, 3時間で93%を越え、体重1 kgに対する排泄量は2905.70 μ である。

小括(第47表, 第24図)

各注射単位に於て、夫々49.72%, 58.80%, 54.48%, 72.64%, 平均 58.91%が排泄された。総排泄量に対する各30分毎の排泄率をみると、30分では50.87%, 34.10%, 33.26%, 24.56%即ち25~50%, 1時間では73.34%, 59.30%, 58.48%, 50.42%即ち50~70%, 1½時間では84.01%, 71.57%, 72.92%, 63.39%即ち63~84%と増し、2時間で90.67%, 78.20%, 80.17%, 77.82%即ち78~90%と、1000 μ のものだけが90%排泄され、2½時間で93.27%, 85.37%, 85.68%, 87.29%即ち85~93%で、2000 μ , 3000 μ , 4000 μ のものはなお85~87%, 3時間で94.17%, 91.90%, 90.86%, 93.42%即ち

91~94%と全例共90%以上排泄された。また1 kg宛排泄量は497.28 μ , 1176.06 μ , 1634.49 μ , 2905.71 μ 即ち1; 2; 3; 6の割で、増加した。

第4節 考按及び前脛骨筋内Pc注射時との比較

1) 血清中Pcは5分で最高に現われて次第に減じ、リンパ中では5分でこれよりも低く現われ、増加しながら血清中Pc値を凌ぎ平均45分で最高となり、常にこれよりも高値を保つて減少し、血清中Pcより1~2時間長く有効濃度を保つていた。この状態はPc及びP.V.P.-Pc注射に於て全く同様である。

2) 最高濃度到達時間は、股血清中では両方法に於て何れも5分、膝窩リンパ中でPcは平均60分、P.V.P.-Pcは平均45分でありP.V.P.-Pcが少し早い。

3) 股血清中及びリンパ中の最高濃度は1000 μ /kgの場合は両者間に殆ど差異は認められないが、注射単位従つてP.V.P.量も増すにつれて、両者間の最高濃度の増加の割合は、血清中では夫々1.0; 4.5; 6.0; 6.0(Pc)及び1.0; 3.0; 3.6; 4.6(P.V.P.-Pc)となり、リンパ中では夫々1.0; 1.4; 6.6; 11.6(Pc)及び1.0; 3.4; 6.6; 13.5(P.V.P.-Pc)となつた。即ちP.V.P.-Pcの場合では、股血清中では注射単位が増すと共に、Pcのそれよりも低濃度となり、リンパ中では逆に高濃度となつた。この関係は注射5分後のPc濃度に就いても同様である。(第48, 49表, 第25図)

4) 有効値持続時間(第26図)は、股血清中Pcでは両者に全く差を見ない。リンパ中Pcでは3000 μ , 4000 μ

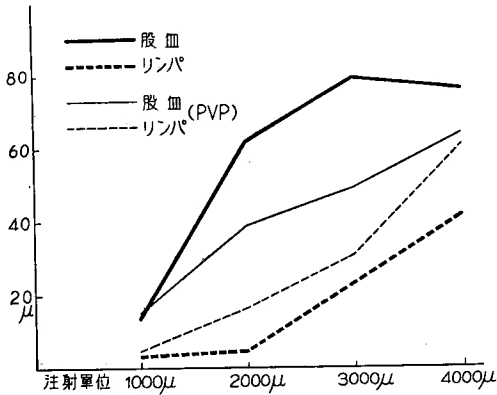
第48表 前脛骨筋注, 同(P.V.P.)最高濃度平均値の比較

	1000 μ	2000 μ	3000 μ	4000 μ
股 前脛, 骨筋	13.23 (1)	61.00 (4.5)	79.64 (6.0)	77.33 (6.0)
血 同(P.V.P.)	13.53 (1)	39.00 (3.0)	48.67 (3.6)	63.33 (4.6)
リ 前脛, 骨筋	3.63 (1)	5.13 (1.4)	24.05 (6.6)	42.30 (11.6)
ン 同(P.V.P.)	1.63 (1)	15.97 (3.4)	30.67 (6.6)	62.57 (13.5)

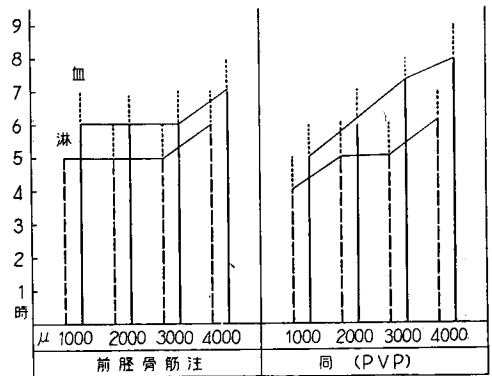
第49表 注射5分後血中、リンパPc濃度前脛骨筋注、同(P.V.P.)の比較

		1000 μ	2000 μ	3000 μ	4000 μ
股血	前脛骨筋	11.50	59.33	79.64	77.33
	同(P.V.P.)	13.53	39.00	48.67	63.33
リンパ	前脛骨筋	0.13	+	0.03	1.55
	同(P.V.P.)	0.12	0.54	0.67	2.62

第25図 前脛骨筋同(P.V.P.)注射時血清、リンパ中Pc最高濃度比較



第26図 前脛骨筋内注射時血清、リンパ中Pc有効濃度持続時間



第50表 30分、60分における尿中排泄Pc%

	1000 μ	2000 μ	3000 μ	4000 μ
前脛骨筋注射	42.01 18.59	39.71 17.11	40.78 13.32	38.11 19.74
	60.60	56.82	54.10	57.85
同(P.V.P.)	25.23 11.19	19.23 14.80	18.12 13.74	17.37 18.63
	36.42	34.03	31.86	36.00

第51表 各30分毎排泄Pc量が注射量の1%以上をしめる時間

	1000 μ	2000 μ	3000 μ	4000 μ
前脛骨筋注射	2 時間 (2°, 2°½, 2°)	2 時間 (2°, 2°, 2°)	2時間30分 (1°½, 2°½, 3°)	2時間30分 (2°, 2°½, 1°½)
同(P.V.P.)	2時間30分 (2°, 2°½, 2°½)	4 時間 (5°, 3°, 3°½)	4 時間 (4°, 3°, 5°)	4 時間 (4°, 5°, 2°½)

で平均値7時間であるが8時間と推定され、即ち高単位注射では1時間長く持続出来ると考えられる。

5) 尿中排泄Pc値(第50, 51表)は、Pc注射では30分迄には約40%, 60分迄に約58%が排泄されP.V.P.-Pc注射では30分迄には約20%, 60分迄に約35%が排泄される。即ち注射後1時間迄はP.V.P.-Pc注射の場

合は、明らかに各注射単位に於て約20%も排泄が少ない。更に30分毎のPc排泄量が、注射量の1%以上を占める時間は、前者では2時間~2½時間であるが後者では1000μの場合、2½時間であり、それ以上の場合は何れも平均4時間迄である。

又総排泄量に対する各30分毎の排泄量は腎筋注では

1½～2時間で90%以上、前脛骨筋注では1½時間で90%以上を排泄するのに対して、P.V.P.-Pcの場合は、P.V.P.量の少ない1000μの場合に2時間以内で90%であるのに、P.V.P.量の多い他の例では3時間で初めて90%以上になる。

以上の事項は明かにP.V.P.によるPcの組織内停留時間の延長の結果であると考えられる。

6) 更に個々の症例に就いてPc濃度曲線を観察しても、P.V.P.-Pcのものが、リンパ中濃度が高く出て血中濃度が低く出る傾向である。即ちP.V.P.使用時には、注射局所から流血中への吸収よりもリンパ中への吸収が多い傾向を示した。即ち組織中のPc濃度が高いことを意味するものである。そしてここに至る両者の差は高分子P.V.P.によるものと考えられる。之には滲透性の関係、血清蛋白、組織蛋白、P.V.P.等のPc吸着及び解離、リンパ流量、血液流量、腎排泄等の諸機構が関連していると思われるが、何れにしてもわれわれの実験はP.V.P.が加わるることによつて、局所リンパのPc濃度、従つて組織中Pc濃度が増し、而も滞留時間も延長されることを確め得たものと信ずる。以上からP.V.P.-Pc前脛骨筋内注射の場合、その血清中、リンパ中濃度、有効値持続時間、尿中排泄時間及び濃度から考えて、P.V.P.には明かにPc-Dépot作用があるものと推定される。

結 語

家兎を使用し、全身性又は局所性にPcを注射するに当つて、1回の注射単位を無暗に増加してよいものであるかどうかを、組織液に近い末梢リンパ（膝窩リンパ節輸出管よりのリンパ一舟岡）へのPc移行行濃度を特に吟味し、その他血清、尿中の移行Pc濃度を種々の角度から測定して、更に高分子P.V.P.-PcのDépot作用を検して、概略次の結論を得た。

1) 全身注射（腎筋）の場合、ある時間以後は末梢リンパ中Pc濃度は全身血清中Pcより高濃度を保っており、その有効値持続時間も長い。

2) 注射単位を増せば血中、リンパ中の最高濃度は増加し、有効値持続時間も延長するがその増加率は、注射単位と平行的ではなく、2000μ/kg注射時に於て最も効果的であつて、それ以上は不経済であると思われる。

3) 局所注射（前脛骨筋）の場合にも上記の関係が成立するが、局所の末梢リンパ中Pc濃度は全身注射の場合よりはるかに大であり、持続時間も少し延長す

る。即ちPcは可及的全身注射よりも局所の注射が効果的であるが、そのリンパ移行性を期待する時には、注射量も2000μ/kg～3000μ/kgが一層効果的である。

4) 筋肉内に注射されたPcは、主として先ずその大部分は血行中に移行する様である。

5) 高分子P.V.P.は局所注射で末梢リンパ中へのPc吸収を増大させ、血清中Pcへ示すよりも、末梢リンパ中の持続時間を延長させ、以上の傾向はP.V.P.を増量することによつて大となる。

6) 尿中へのPc排泄は注射量と関係なく、常に総排泄量の90%以上は2時間以内に排泄される。併し高分子P.V.P.は尿中へのPc排泄を遅延させる。

尚この論文作成に当たり種々御教示下された青柳安誠教授及び御援助下された富田精先生に感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) Abraham, E. P., Chain, E., Fletcher, C. E., Gardner, A. P., Heatley, N. G., Jennings, A. M., Florey, H. W.: Further Observation on Penicillin. *Lancet*, **2**, 177, 1941.
- 2) Bloomfield, A. L., Rantz, L. A., Kirby, W. M. M.: The Clinical Use of Penicillin. *J. A. M. A.*, **124**, 627, 1944.
- 3) Bigger, J. W.: Inactivation of Penicillin by Serum. *Lancet*, **2**, 400, 1944.
- 4) Benedict, R. G., Schmidt, W. H., Coghill, R. D.: The Stability of Penicillin in Aqueous Solution. *J. Bact.*, **51**, 291, 1946.
- 5) Beyer, K. H.: New Concept of Competitive Inhibition of Renal Tubular Excretion of Penicillin. *Science*, **105**, 94, 1947.
- 6) Coghill, R. D., Osterberg, A. E., Hazel, G. R.: The Relative Effectiveness of Pure Penicillin G. X. and K. *Science*, **103**, 709, 1946.
- 7) Dawson, M. H., Hobby, G. L.: The Clinical Use of Penicillin: Observation in 100 Cases. *J. A. M. A.*, **124**, 611, 1944.
- 8) Eagle, H., Musselman, A.: The Low Therapeutic Activity of Penicillin K. relative to that Penicillin F. G. and X. and its Pharmacological Basis. *Science*, **103**, 618, 1946.
- 9) Elias, W. F., Merrion, H. J., Speicher, T.: Inhibitory Factors in the Determination of Penicillin in Human Sera. *Science*, **102**, 223, 1945.

- 10) Eagle, H.: Speculation as to the Therap. Signific. of the Penicillin-blood-levels. *Ann. Int. Med.*, vol 28, No. 2, 1948.
- 11) 舟岡省五: 淋巴の生理学. *医学*, I (2), 35, 昭21.
- 12) 舟岡省五: 淋巴の生理学. *医学*, I (3), 34, 昭21.
- 13) 藤本安男: 諸種抗生物質の臓器別分布と胆汁内排泄態度に関する研究第1篇. *J. Antibiotics*, 9, (ser. B), 272, 1956.
- 14) Keefer, C. S., Blake, F. G., Kennerly, E.: Penicillin in the Treatment of Infections. A report of 500 cases. *J. A. M. A.*, 122, 1217, 1943.
- 15) 石山 功: 末梢リンパ中のペニシリンに関する研究. *抗菌物質研究*, 4, 第1号.
- 16) 石山功: 末梢リンパ中のペニシリンに関する研究. *抗菌物質研究*, 4, 第2号.
- 17) Herrell, W. E.: The Clinical Use of Penicillin, Antibacterial Agent of Biologic Origine. *J. A. M. A.*, 124, 622, 1944.
- 18) 川上保雄・川北忠夫: 赤血球のペニシリン吸着に就いて. *J. Antibiotics*, 1, (7), 462, 1948.
- 19) 小嶋碩夫: 重層法によるペニシリン定量法の基礎的研究及びその臨床応用. *J. Antibiotics*, 8, 1, 1, 1955.
- 20) 野村良平: ペニシリンの体内消長: *J. Antibiotics*, 1 (7), 427, 1948.
- 21) Rammelkamp, C. H., Keefer, C. S.: The Absorption, Excretion and Distribution of Penicillin. *J. Clin. Invest.*, 22, 425, 1943.
- 22) Romansky, M. J.: A Method of Prolonging the Action of Penicillin. *Science*, 100, 196, 1944.
- 23) Rinsel, M. G., Cunliffe, A. C.: Penicillin by Mouth. Laboratory Stueies of Absorption of Penicillin V. *Lancet*, 271 (6938): 328, Aug. 18, 1956.
- 24) 斎藤達郎, 中山博之: ペニシリンの血中濃度と組織濃度との関係について. *J. Antibiotics*, 4 (9), 1951.
- 25) Struble, G. C., Bellows, J. G.: Studies on the Distribution of Penicillin in the Eye and its Clinical Application. *J. A. M. A.*, 125, 685, 1944.
- 26) 白羽弥右衛門: ペニシリンの局所応用に関する基礎的吟味. *抗菌物質研究*, 2 (2), 47, 昭23.
- 27) 白羽弥右衛門, 稲岡 勝, 勝田泰成: 邦製カロナマイドの効果. *抗菌物質研究*, 2 (4), 359, 昭24.
- 28) 玉川鉄雄・川上保雄: 枯草菌によるペニシリン, ストレプトマイシンの検定に就いて. *J. Antibiotics*, 2, (11), 774, 1949.
- 29) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小島碩夫: 重層によるペニシリン定量法について. *J. Antibiotics*, 1 (5), 281, 1947.
- 30) Tsuji, K.: Die Methode zur Gewinnung d. periph. Gefässlymphe. *Arbeit d. Anat. Instit. d. Kyoto Univ.* 1-4 Serie D, Heft 4, 1934.
- 31) Tompsett, R., Shultz, S., McDermott, W.: The Relation of Protein to the Pharmacology and Antibacterial Activity of Penicillin S. X. G, Dihydro F, and K. *J. Antibiotics*, 53, 581, 1947
- 32) Welch, H.: Phenoxymethyl Penicillin (Penicillin V). *Antibiot. Med.*, 2 (1), 11, 1956.